

Université de Montréal

Les anticholinergiques à longue action chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique

par François Savaria

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences Pharmaceutiques
option Médicament et santé des populations

Août 2017

© François Savaria, 2017

Résumé

Les anticholinergiques à longue action (ACLA) sont prescrits pour la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Chez les patients MPOC débutant un ACLA, peu d'études ont rapporté la prévalence de la polypharmacie, l'insuffisance rénale chronique (IRC) et l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), l'incidence de la rétention urinaire aiguë (RUA) et l'adhésion et la persistance aux ACLA durant les épisodes de traitement, et aucune étude n'a examiné la probabilité d'initier un deuxième épisode de traitement suite à l'arrêt du premier. Avec deux banques de données administratives, une cohorte de Québécois MPOC a été reconstruite. L'entrée dans la cohorte a été définie comme la date de la première prescription d'ACLA suite au premier diagnostic de MPOC enregistré entre 1er octobre 2003 et 31 mars 2014 et représente le début du premier épisode de traitement. Le cas échéant, un second épisode a été identifié dans les cinq années suivant l'arrêt du premier. La cohorte incluait 113435 patients ; 81,4% avec polypharmacie, 12,4% avec IRC et 15,0% avec HBP. L'incidence de la RUA était de 1 par 100 personnes-années et augmentait significativement avec la polypharmacie, l'IRC et l'HBP. La probabilité d'initier un deuxième épisode était de 59% dans l'année suivant l'arrêt du premier épisode et diminuait avec le temps. L'adhésion et la persistance aux ACLA étaient plus faibles durant le deuxième épisode ($P<0,0001$). L'incidence de la RUA augmente significativement avec la polypharmacie, l'IRC et l'HBP. Lors de la prescription d'un ACLA, la RUA doit être surveillée, tout comme l'adhésion et la persistance au médicament.

Mots-clés : maladie pulmonaire obstructive chronique, anticholinergiques à longue action, polypharmacie, insuffisance rénale chronique, hyperplasie bénigne de la prostate, rétention urinaire aiguë, adhésion, persistance, épisode de traitement, banques de données administratives

Abstract

Long-acting anticholinergics (LAAC) are prescribed for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Few studies estimated the prevalence of polypharmacy, chronic kidney disease (CKD) and benign prostatic hyperplasia (BPH), the incidence of acute urinary retention (AUR), and the 1-year adherence and 5-year persistence to newly prescribed LAAC. No studies examined the likelihood of initiating a subsequent treatment episode in COPD patients who recently stopped their LAAC. A cohort of COPD patients was reconstructed from Quebec administrative databases. Cohort entry was defined as the first LAAC prescription date on/after the first COPD diagnosis recorded between October 1, 2003 and March 31, 2014 and corresponded to the initiation of a LAAC treatment episode. If applicable, a subsequent LAAC treatment episode was identified in the 5 years following the cessation of the initial episode. The cohort included 113,435 COPD patients. Patients with polypharmacy, CKD, and BPH represented 81.4%, 12.4%, and 15.0%, respectively. The incidence was 1 AUR per 100 person-years, which was significantly increased by those conditions. The likelihood of initiating a subsequent episode was greatest immediately after the cessation of the initial episode, with 59% of patients starting a subsequent episode within 1 year. Adherence and persistence to LAAC were significantly lower in the subsequent treatment episode compared to the initial episode ($P<0.0001$). In conclusion, the incidence of AUR is significantly increased by polypharmacy, CKD, and BPH. In fact, AUR should be closely monitored when LAAC treatment is initiated among COPD patients, as well as medication adherence and persistence.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting anticholinergics, polypharmacy, chronic kidney disease, benign prostatic hyperplasia, acute urinary retention, adherence, persistence, treatment episode, administrative databases

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	xii
Introduction.....	13
Chapitre 1 : Revue de la littérature	18
1.1 Maladie pulmonaire obstructive chronique	18
1.1.1 Définition	18
1.1.2 Prévalence	22
1.1.3 Incidence	22
1.1.4 Mortalité.....	23
1.1.5 Traitement.....	23
1.2 Polypharmacie.....	26
1.2.1 Définition	26
1.2.2 Prévalence	28
1.3 Insuffisance rénale chronique	42
1.3.1 Définition	42
1.3.2 Prévalence	44
1.4 Hyperplasie bénigne de la prostate	48
1.4.1 Définition	48
1.4.2 Prévalence	50
1.5 Rétention urinaire aiguë.....	54
1.5.1 Définition	54
1.5.2 Incidence	55
1.6 Adhésion	58

1.6.1 Définition	58
1.6.2 Méthodes de mesure	58
1.6.3 Exemples pratiques	61
1.6.4 Adhésion aux ACLA.....	63
1.7 Persistance.....	64
1.7.1 Définition	64
1.7.2 Méthodes de mesure	64
1.7.3 Exemples pratiques	64
1.7.4 Persistance aux ACLA.....	66
Chapitre 2 : Objectifs	68
2.1 Hypothèses.....	68
2.2 Objectifs.....	68
2.2.1 Premier article	68
2.2.2 Deuxième article	68
Chapitre 3 : Méthodes	70
3.1 Sources de données	70
3.1.1 Banque de données administratives de la RAMQ	70
3.1.2 Banque de données de MED-ECHO.....	71
3.2 Devis de l'étude	72
3.2.1 Population cible	72
3.2.2 Population source.....	72
3.2.3 Critères d'inclusion.....	72
3.2.4 Épisodes de traitement	73
3.2.5 Suivi de la cohorte et critères de censure.....	73
3.3 Issues.....	73
3.3.1 Polypharmacie.....	73
3.3.2 Insuffisance rénale chronique	74
3.3.3 Hyperplasie bénigne de la prostate	74
3.3.4 Rétention urinaire aiguë.....	74
3.3.5 Adhésion aux ACLA.....	74
3.3.6 Persistance aux ACLA.....	75

3.4 Variables descriptives	75
3.5 Analyses statistiques	76
3.5.2 Polypharmacie.....	76
3.5.3 Insuffisance rénale chronique	76
3.5.4 Hyperplasie bénigne de la prostate	76
3.5.5 Rétention urinaire aiguë.....	76
3.5.6 Adhésion aux ACLA.....	77
3.5.7 Persistance aux ACLA.....	78
Chapitre 4 : Résultats	79
4.1 Premier article.....	80
4.2 Deuxième article	108
Chapitre 5 : Discussion	135
5.1 Discussion générale	135
5.1.1 Retour sur les résultats.....	136
5.2 Forces	137
5.2.1 Forces du projet de recherche	137
5.2.2 Premier article.....	138
5.2.3 Deuxième article	138
5.3 Limites	139
5.3.1 Limites du projet de recherche.....	139
5.3.2 Premier article.....	140
5.3.3 Deuxième article	140
5.4 Validité des estimations	142
5.4.1 Prévalence de la polypharmacie, de l'insuffisance rénale chronique et de l'hyperplasie bénigne de la prostate.....	142
5.4.2 Adhésion aux ACLA.....	143
5.4.3 Persistance aux ACLA.....	144
5.5 Validité des associations	144
5.5.1 Biais de sélection	144
5.5.2 Biais de confusion.....	145
5.5.3 Biais d'information	145

5.6 Validité externe	146
Chapitre 6 : Conclusion	148
6.1 Conclusion générale.....	148
6.2 Travaux futurs	148
Bibliographie.....	150
Annexe I.....	i

Liste des tableaux

Tableau I. Prévalence de la polypharmacie dans la population de moins de 65 ans vivant dans la communauté, en fonction de l'unité de mesure, de la durée de la période d'observation et du seuil numérique de la définition de la polypharmacie	30
Tableau II. Prévalence de la polypharmacie dans la population de 65 ans ou plus vivant dans la communauté, en fonction de l'unité de mesure, de la durée de la période d'observation et du seuil numérique de la définition de la polypharmacie	32
Tableau III. Prévalence de la polypharmacie parmi les patients de moins de 65 ans rencontrée en pratique clinique courante, en fonction de l'unité de mesure, de la durée de la période d'observation et du seuil numérique de la définition de la polypharmacie	35
Tableau IV. Prévalence de la polypharmacie parmi les patients de 65 ans ou plus rencontrée en pratique clinique courante, en fonction de l'unité de mesure, de la durée de la période d'observation et du seuil numérique de la définition de la polypharmacie	36
Tableau V. Prévalence de la polypharmacie parmi les patients hospitalisés, en fonction de l'unité de mesure, de la durée de la période d'observation et du seuil numérique de la définition de la polypharmacie.....	39
Tableau VI. Prévalence de la polypharmacie parmi les patients atteints d'une maladie chronique, en fonction de la durée de la période d'observation et du seuil numérique de la définition de la polypharmacie.....	41
Tableau VII. Prévalence de l'insuffisance rénale chronique au Canada, en fonction de la définition basée sur les codes de la CIM-9 et/ou de la CIM-10.....	46
Tableau VIII. Prévalence de l'hyperplasie bénigne de la prostate dans la population générale d'hommes, en fonction des critères diagnostiques.	52
Tableau IX. Incidence de la rétention urinaire aiguë.....	56
Tableau X. Incidence de la rétention urinaire aiguë chez les patients MPOC nouvellement traités avec un ACLA.....	57
Tableau XI. Comorbidités du score de Charlson/Romano et leurs codes diagnostics de la CIM-9 et de la CIM-10	i

Liste des figures

Figure 1. Classification des patients avec un rapport VEMS/FVC $< 0,7$ en fonction de la sévérité de la limitation du débit d'air mesurée par le VEMS.....	21
Figure 2. Classification des patients MPOC en fonction de l'historique d'exacerbation et des symptômes respiratoires.....	21
Figure 3. Séquence de renouvellements d'ordonnances d'un patient sur un an (1/2)	61
Figure 4. Séquence de renouvellements d'ordonnances d'un patient sur un an (2/2)	62
Figure 5. Séquence de renouvellements d'ordonnances de cinq patients sur un an (1/2)	65
Figure 6. Séquence de renouvellements d'ordonnances de cinq patients sur un an (2/2)	66
Figure 7. Séquence de renouvellements d'ordonnances d'un patient sur un an, incluant la durée de la prescription et la période de grâce.....	141

Liste des abréviations

ACCA	Anticholinergiques à Courte Action
ACLA	Anticholinergiques à Longue Action
APS	Antigène Prostatique Spécifique
ATC	<i>Anatomical, Therapeutical and Chemical</i>
AUASI	<i>American Urological Association Symptom Index</i>
BACA	Agonistes Beta-2 à Courte Action
BALA	Agonistes Beta-2 à Longue Action
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CIM	Classification International des Maladies
CSI (1/2)	<i>Canadian Symptom Index</i>
CSI (2/2)	Corticostéroïdes Inhalés
CSO	Corticostéroïdes Oraux
CVF	Capacité Vitale Forcée
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Lung Disease</i>
HBP	Hyperplasie Bénigne de la Prostate
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalle de Confiance
INSPQ	Institut Nationale de Santé Publique du Québec
IPDE4	Inhibiteur de la Phosphodiesterase-4
IPSS	<i>International Prostate Symptom Score</i>
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
MAQ	<i>Medication Adherence Questionnaire</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MED-ECHO	Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière

MEMS	<i>Microelectromechanical Systems</i>
MMAS-4	<i>4-item Morisky Medication Adherence Scale</i>
MMAS-8	<i>8-item Morisky Medication Adherence Scale</i>
mMRC	<i>Modified British Medical Research Council</i>
MPOC	Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique
MPR	<i>Medication Possession Ratio</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NICE	<i>National Institute for health and Care Excellence</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	<i>Odds Ratio</i>
PDC	<i>Proportion of Days Covered</i>
RAMQ	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
RR	Risque Relatif
RUA	Rétention Urinaire Aigue
SCT	Société Canadienne de Thoracologie
VC	Volume Courant
VEMS	Volume Expiratoire Maximal par Seconde
VRE	Volume de Réserve Expiratoire
VRI	Volume de Réserve Inspiratoire

*À Rosemarie,
Charlotte,
Danielle
et Monique*

Remerciements

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à ma directrice, Lucie Blais, qui m'a guidée durant ma maîtrise en sciences pharmaceutiques. Je ne peux que lui témoigner toute ma reconnaissance pour m'avoir transmis une fraction de son professionnalisme, de sa rigueur et de sa passion pour la recherche. Je la remercie de sa confiance et de son soutien pendant ces deux dernières années.

Je poursuis mes remerciements en soulignant la contribution significative d'Amélie Forget à ma réussite. Je la remercie pour son assistance, sa patience et son approche pédagogique au quotidien et, plus précisément, dans l'apprentissage du logiciel SAS.

Pour son soutien professionnel et moral, je remercie Geneviève Lalonde. J'ai ressenti le dynamisme démesuré et la joie de vivre hors du commun de cette personne exceptionnelle dès mon premier jour au sein du laboratoire Lucie Blais.

Je désire remercier Fatima-Zohra Kettani pour ses précieux conseils durant ma revue de la littérature et pour sa bonne compagnie durant la première année de ma maîtrise.

Merci à Céline Signor pour ses commentaires inestimables lors de ma rédaction, mais surtout pour son énergie débordante et sa motivation contagieuse.

En ordre d'apparition, je tiens à remercier les étudiantes, Claudie, Véronique, Mareva, Alia, Andréa, Rébecca, Maria-Kim et Stéphanie, et les étudiants, François D., Steve, Maxim et François-Xavier, pour leur camaraderie durant mon passage à la Faculté de pharmacie. J'ai trouvé en chacun d'eux un ami.

Pour le soutien financier, je remercie la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université de Montréal et la fondation J.A. DeSève du centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Je remercie tous les membres du jury pour le temps consacré à l'évaluation de ce mémoire.

Je termine en remerciant toute ma famille pour leur appui et leurs encouragements dans mes réussites et dans mes échecs.

Introduction

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), la quatrième cause de décès dans le monde, touchait un Québécois de 65 ans ou plus sur cinq en 2011-2012.^{1,2} La MPOC est une maladie commune, évitable et traitable caractérisée par des symptômes respiratoires persistants et une limitation du débit d'air dû à des anormalités au niveau des voies respiratoires ou des alvéoles.³ La limitation chronique du débit d'air est causée par un mélange entre une maladie des petites voies aériennes et la destruction du parenchyme pulmonaire. La contribution relative de ces deux éléments varie d'un individu à l'autre.³ Le tabagisme est la cause la plus fréquente de la MPOC, mais la pollution de l'air, une exposition importante à des particules toxiques ou des gaz et une prédisposition génétique, la déficience en alpha 1-antitrypsine, peuvent aussi causer cette maladie.³

La démarche recommandée pour la prise en charge de la MPOC est la cessation tabagique, si nécessaire, suivie de l'introduction d'un traitement pharmacologique.³ Ce dernier repose sur l'évaluation individuelle des symptômes respiratoires et le risque d'exacerbation.³ L'objectif du traitement pharmacologique de la MPOC est de soulager les symptômes respiratoires, réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations associées à la MPOC et améliorer la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients.³ Selon les lignes directrices émises en 2017 par le *Global Initiative for Chronic Lung Disease* (GOLD), les bronchodilatateurs inhalés à longue action, incluant les agonistes beta-2 à longue action (BALA) et les anticholinergiques à longue action (ACLA), devraient être prescrits préférablement aux bronchodilatateurs à courte action et aux bronchodilatateurs oraux en termes d'efficacité, d'innocuité et de commodité d'utilisation.³

Au Québec, quatre ACLA sont actuellement remboursés par le régime public d'assurance médicaments administré par la Régie de l'Assurance Médicament du Québec (RAMQ), soit le tiotropium, le glycopyrronium, l'acéclidinium et l'umeclidinium. En octobre 2003, le tiotropium a été introduit sur la liste des médicaments d'exception de la RAMQ puis il a été déplacé sur la liste régulière des médicaments de la RAMQ en octobre 2006. En juin 2013, le glycopyrronium a été intégré sur la liste régulière des médicaments de la RAMQ. Par la suite, l'acéclidinium a été introduit sur cette même liste en février 2014. L'umeclidinium, en combinaison avec le BALA vilantérol, est sur la liste des médicaments d'exception de la RAMQ depuis avril 2015. Le tiotropium, le glycopyrronium et l'umeclidinium sont prescrits une fois par jour, tandis que l'acéclidinium est prescrit deux fois par jour.

Le mécanisme d'action des ACLA pour la MPOC repose sur l'inhibition de l'activité nerveuse parasympathique gérée par les récepteurs muscariniques M1, M2 et M3.⁴ Les récepteurs M1 et M2 se situent au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques, tandis que les récepteurs M3 se retrouvent à la surface des muscles lisses qui assurent le tonus des voies respiratoires.⁴ Les ACLA sont des antagonistes compétitifs d'un neurotransmetteur du système nerveux parasympathique, l'acétylcholine, et bloquent de manière soutenue son activité au niveau des récepteurs muscariniques pour permettre un effet bronchodilatateur prolongé.⁴

Plusieurs méta-analyses récemment publiées ont rapporté que l'efficacité et l'innocuité des ACLA est équivalente ou supérieure en comparaison aux BALA et/ou au placebo dans le cadre d'essais cliniques randomisés contrôlés. Plus précisément, le tiotropium améliore la qualité de vie et diminue le nombre d'exacerbations et le nombre d'hospitalisations suite à une exacerbation associées à la MPOC par rapport aux BALA et au placebo.⁵⁻⁷ De plus, le tiotropium cause moins d'effets secondaires graves non fatals comparativement aux BALA.⁵ L'acéclidinium améliore la qualité de vie et diminue le nombre d'hospitalisations suite à une exacerbation associées à la MPOC par rapport au placebo, mais aucune différence n'a été observée au niveau des effets secondaires graves non fatals.⁸ Dans les essais randomisés contrôlés de phase III, le glycopyrronium et l'umeclidinium améliorent la fonction respiratoire en comparaison au placebo.⁹⁻¹² De plus, le glycopyrronium occasionne moins d'effets secondaires graves que le placebo.¹⁰ L'incidence des effets secondaires, toutes sévérités confondues, est comparable entre l'umeclidinium, en combinaison ou non avec le vilantérol, et le placebo.¹¹ Aucune différence au niveau de l'efficacité, et plus précisément la diminution du nombre d'exacerbations, n'a été rapportée dans une méta-analyse qui comparait les ACLA entre eux.^{9,13} La comparaison des ACLA entre eux au niveau de l'innocuité n'a pas été réalisée.

Les ACLA ont été associés à des effets secondaires anticholinergiques attribuables à l'inhibition non sélective des récepteurs muscariniques M1 à M5.¹⁴⁻¹⁷ Une analyse combinée de dix-neuf essais cliniques randomisés contrôlés rapporte que les patients MPOC qui prennent le tiotropium sont près de quatre fois plus à risque de souffrir de bouche sèche et presque onze fois plus à risque de souffrir de rétention urinaire que les patients MPOC qui prennent le placebo.¹⁸ De plus, ces effets secondaires pourraient être plus importants dans la pratique clinique des médecins prescripteurs puisque les patients MPOC sont plus âgés et ont

plus de comorbidités que les patients qui participent aux essais cliniques randomisés contrôlés.^{19,20}

Attribuable au vieillissement de la population et à la hausse du diagnostic et du traitement des comorbidités, la polypharmacie se définit comme l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments chez un même individu.²¹ L'étude de la polypharmacie a connu une croissance soutenue dans la littérature scientifique au courant des quinze dernières années.²¹ Bien que l'estimation de la prévalence de ce phénomène varie de manière importante en fonction de sa définition opérationnelle, la polypharmacie touche jusqu'aux deux tiers de la population générale qui vit en communauté. Dans la population MPOC, quatre patients sur cinq sont en situation de polypharmacie.^{22,23} Puisque les patients MPOC sont généralement plus âgés que la population générale, ils demeurent plus à risque de recevoir une quantité importante de médicaments avec des propriétés anticholinergiques et de ressentir des effets secondaires anticholinergiques.^{24,25} De plus, les ACLA sont fréquemment prescrits en combinaison avec d'autres médicaments respiratoires ou autres qui peuvent induire des effets secondaires additionnels. En contrepartie, la polypharmacie n'a pas été étudiée chez les patients MPOC débutant un ACLA.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit comme des modifications de la structure ou de la fonction des reins pour une durée supérieure à trois mois.²⁶⁻²⁸ Deux méta-analyses ont déterminé que cette maladie atteint jusqu'à 13% de la population générale et jusqu'à 43% de la population atteinte de la MPOC.^{29,30} Puisque l'élimination des médicaments repose souvent sur la fonction rénale, un patient atteint d'IRC est plus à risque de ressentir des effets secondaires. De plus, puisque le tiotropium et le glycopyrronium, deux ACLA, sont principalement éliminés par les reins, les patients MPOC atteints d'IRC pourraient ressentir davantage d'effets secondaires anticholinergiques.^{14,15} Par contre, l'IRC n'a pas été étudiée chez les patients MPOC qui débutent un ACLA.

Chez l'homme, la prolifération non cancéreuse des cellules stromales et épithéliales de la glande prostatique résultant en une augmentation du volume total de la prostate se nomme l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).³¹ Tout comme la MPOC, cette condition touche davantage les patients les plus âgés.³²⁻³⁹ L'HBP est associée à un ensemble de symptômes touchant les voies urinaires inférieures.^{31,40-42} De plus, cette condition est le principal facteur de risque d'un effet secondaire associé aux ACLA, soit la rétention urinaire aiguë (RUA).^{43,44} Or, aucune étude ne s'est penchée sur l'HBP chez les hommes MPOC qui débutent un ACLA.

La rétention urinaire aiguë (RUA) se caractérise par une inaptitude soudaine à évacuer durant la miction, résultant dans la plupart des cas en un volume résiduel d'urine dans la vessie.^{43,44} Bien que l'étiologie de cette condition n'est pas entièrement connue, des mécanismes obstructifs, infectieux et inflammatoires, pharmacologiques, neurologiques et autres pourraient contribuer au développement de la RUA.⁴³ Par exemple, les médicaments avec des propriétés anticholinergiques seraient à l'origine d'un des mécanismes pharmacologiques de la RUA. L'incidence de cette condition chez l'homme varie entre 0,2 et 12,8 cas par 100 personnes-années, tandis que l'incidence chez la femme est de 7,0 cas par 100 000 personnes-années.⁴⁵⁻⁵⁸ Chez les patients MPOC débutant un ACLA, l'incidence de la RUA est 1 cas par 1000 personnes-années selon une étude observationnelle européenne.⁵⁹ De surcroît, les patients MPOC qui débutent un ACLA devraient être suivis étroitement s'ils ont aussi un des facteurs de risque de la RUA, tels que la polypharmacie, l'IRC et, chez l'homme, l'HBP. Ces facteurs de risque pourraient contribuer à l'incidence de la RUA.

Pour la MPOC, comme pour la plupart des maladies chroniques, l'adhésion et la persistance aux médicaments prescrits sont nécessaires pour espérer obtenir les bénéfices complets du traitement. Malgré cela, près de 50% des patients atteints de maladies chroniques dans les pays industrialisés ne sont pas adhérents.⁶⁰ Le pourcentage de patients MPOC qui ne sont pas adhérents aux ACLA se situe entre 60% et 80%.^{61,62} Puisqu'une grande proportion de patients arrête leur traitement, il est important d'étudier le comportement des patients au-delà du premier épisode de traitement afin d'optimiser la prise du médicament. De plus, certaines conditions, comme la polypharmacie, l'IRC ou, chez l'homme, l'HBP avant la prescription d'un ACLA peuvent influencer l'adhésion et la persistance aux ACLA chez les patients MPOC.⁶⁰

Mes travaux de recherche avaient pour objectif de décrire une cohorte de patients MPOC en situation réelle avant et après la prescription d'un ACLA. Afin de guider le médecin prescripteur dans sa pratique clinique, ce projet de recherche visait à estimer la prévalence des facteurs de risque d'effets secondaires anticholinergiques, soit la polypharmacie, l'IRC et, chez les hommes, l'HBP, dans l'année précédant le début d'un traitement avec un ACLA. Puis, ce projet avait pour objectif d'évaluer l'incidence d'un effet secondaire anticholinergique associé aux ACLA, la RUA, dans l'année suivant la prescription d'un ACLA, et ce, en fonction des facteurs de risque. Finalement, ce projet de recherche visait à estimer l'adhésion et la persistance aux ACLA dans cette même cohorte.

Ce mémoire comporte six chapitres. Le premier chapitre contient la revue de la littérature des thèmes principaux abordés dans le mémoire, soit la MPOC, la polypharmacie, l'IRC, l'HBP, la RUA, l'adhésion et la persistance. Le deuxième chapitre inclut les objectifs. Le troisième chapitre détaille la méthodologie utilisée pour répondre aux objectifs. Le quatrième chapitre reprend les principaux résultats sous la forme de deux articles scientifiques. Les forces et faiblesses de ce mémoire sont discutées dans le cinquième chapitre. Finalement, les conclusions et les perspectives de recherche futures sont comprises dans le sixième chapitre.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

La revue de la littérature pour ce mémoire comporte sept sections principales, soit la MPOC, la polypharmacie, l'IRC, l'HBP, la RUA, l'adhésion et la persistance. L'objectif de la revue de la littérature est de donner un aperçu général de chacun des thèmes abordés dans ce mémoire.

1.1 Maladie pulmonaire obstructive chronique

Cette section de la revue de la littérature porte sur la définition, la prévalence, l'incidence, la mortalité et le traitement de la MPOC.

1.1.1 Définition

Selon les lignes directrices émises en 2017 par GOLD, la MPOC est une maladie commune, évitable et traitable caractérisée par des symptômes respiratoires persistants et une limitation du débit d'air due à des anormalités au niveau des voies respiratoires ou des alvéoles.³ La Société Canadienne de Thoracologie (SCT) précise, en 2003, que la MPOC est caractérisée par une inflammation persistante des voies respiratoires, du parenchyme et du système vasculaire des poumons.⁶³ De la même manière, les lignes directrices émises par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en 2010 ajoutent que la MPOC n'est pas entièrement réversible.⁶⁴

Les symptômes les plus communs de la MPOC sont la dyspnée, la toux et l'expectoration.^{3,63} Le cheminement chronique et progressif de la MPOC est souvent ponctué d'épisodes de détérioration aiguë des symptômes respiratoires qui s'appellent exacerbations.^{3,63,65} Les exacerbations ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients MPOC, accélèrent la progression de la maladie et peuvent mener à une visite à l'urgence, une hospitalisation ou même la mort.^{3,65}

Le tabagisme expliquerait de 80% à 90% des cas de MPOC, ce qui en fait la cause la plus fréquente de cette maladie.^{3,63} D'autres causes, telles que la pollution de l'air, une exposition importante à des particules toxiques ou des gaz et une prédisposition génétique, la déficience en alpha 1-antitrypsine, sont également à l'origine de la MPOC.^{3,63}

Dans la pratique clinique, la MPOC est considérée chez tous les patients ayant au moins un des symptômes de la maladie (p. ex. dyspnée, toux, expectoration, etc.) et un historique

d'exposition à au moins un des facteurs de risque (p. ex. tabagisme, pollution, exposition à des particules toxiques ou des gaz, prédisposition génétique, etc.).³ Cette évaluation sommaire permet de juger de la nécessité d'un test de spirométrie pour confirmer le diagnostic de MPOC.³

La spirométrie est une mesure objective et reproductible de la limitation du débit respiratoire.⁶⁶ Le test mesure la capacité vitale forcée (CVF), c'est-à-dire la somme du volume courant (VC), du volume de réserve inspiratoire (VRI) et du volume de réserve expiratoire (VRE).⁶⁶ Le VC est le volume d'air mobilisé à chaque cycle respiratoire pendant une respiration normale au repos, le VRI est le volume maximal pouvant être inspiré en plus du VC lors d'une inspiration profonde et le VRE est le volume maximal pouvant être expiré en plus du VC lors d'une expiration profonde.⁶⁶ Le test de spirométrie mesure aussi le volume expiratoire maximale en une seconde (VEMS), c'est-à-dire le volume d'air expiré en une seconde au cours d'une expiration forcée effectuée après une inspiration maximale.⁶⁶ En combinaison avec au moins un des symptômes et un historique d'exposition à au moins un des facteurs de risque, un rapport post-bronchodilatateur VEMS/CVF < 0,7 confirme le diagnostic de MPOC.^{3,63,64,66} Chez les patients qui rencontrent ce critère diagnostique, le VEMS est aussi comparé à des valeurs de référence basées sur l'âge, la taille, le sexe et la race pour qualifier la sévérité de la MPOC.^{3,63,64,66}

Puisqu'il n'existe qu'une faible corrélation entre le rapport VEMS/FVC, le VEMS et les symptômes respiratoires, l'évaluation individuelle des symptômes respiratoires est requise pour déterminer la sévérité de la MPOC chez le patient.^{3,67} Cette évaluation s'effectue le plus fréquemment avec au moins un des deux outils suivants : le questionnaire *Modified British Medical Research Council* (mMRC) ou le *COPD Assessment Test* (CAT).³ Le mMRC comporte un score de 0 à 4 qui examine les symptômes respiratoires ressentis en lien avec la limitation du débit d'air.⁶⁸ En contrepartie, puisque la MPOC ne se restreint pas à une limitation du débit d'air, l'évaluation individuelle des symptômes respiratoires peut être complétée à l'aide du CAT.⁶⁹ Ce questionnaire contient huit items qui mesurent le niveau d'atteinte de la santé du patient par les symptômes respiratoires associés à la MPOC. Le score varie entre 0 et 40. Un score de dix points ou plus caractérise les patients les plus symptomatiques. D'autre part, le risque d'exacerbation est prédit en fonction de l'historique d'exacerbation dans l'année précédant le diagnostic de MPOC.³

Tel que schématisé dans la Figure 1 et la Figure 2, la combinaison des résultats du test de spirométrie (rapport VEMS/FVC et VEMS), l'évaluation individuelle des symptômes

respiratoires (mMRC et/ou CAT) et du risque d'exacerbation (historique d'exacerbation dans l'année précédente) permet la double classification des patients MPOC en quatre catégories.³

Figure 1. Classification des patients avec un rapport VEMS/FVC < 0,7 en fonction de la sévérité de la limitation du débit d'air mesurée par le VEMS

	VEMS (% de la valeur prédite)
GOLD grade 1	≥ 80
GOLD grade 2	≥ 50 à < 80
GOLD grade 3	≥ 30 à < 50
GOLD grade 4	< 30

Figure 2. Classification des patients MPOC en fonction de l'historique d'exacerbation et des symptômes respiratoires

Historique d'exacerbation	≥ 2 exacerbations, ou ≥ 1 exacerbation menant à une hospitalisation	C	D
	0 ou 1 exacerbation ne menant pas à une hospitalisation	A	B
		mMRC 0 à 1, et/ou CAT < 10	mMRC ≥ 2 , et/ou CAT ≥ 10

Symptômes respiratoires

Par exemple, un patient ayant un rapport post-bronchodilatateur VEMS/FVC < 0,7, un VEMS à 45% de la valeur prédite, un score CAT de dix-neuf et aucun épisode d'exacerbation dans l'année précédente sera classifié comme GOLD grade 3, groupe B. Cette classification détaillée guide l'assignation du traitement pharmacologique le plus approprié pour le patient MPOC.

Dans la recherche utilisant des banques de données administratives, il n'est pas possible d'identifier les patients MPOC à l'aide des critères diagnostiques mesurés dans la pratique clinique puisque ceux-ci ne sont pas enregistrés dans la plupart des banques de données administratives. Par contre, les patients MPOC peuvent être identifiés à l'aide des codes diagnostics associés à des actes médicaux publiés dans la Classification Internationale des Maladies (CIM) et enregistrés dans les banques de données administratives à travers le monde.⁷⁰ Une description détaillée de la CIM se trouve à la section 3.3.

Dans le cadre de la MPOC, l'enregistrement d'au moins un des codes de la CIM-9 491, 492 ou 496 et de la CIM-10 J41, J42, J43 ou J44 permettent l'identification d'un patient MPOC.⁷¹ Cette définition opérationnelle a été validée dans une banque de données administratives de l'Ontario.⁷¹ Cette définition a démontré une sensibilité de 85,0%, une spécificité de 78,4%, une valeur prédictive positive de 57,5% et une valeur prédictive négative de 93,8% en comparaison aux dossiers médicaux révisés par un panel d'experts en santé respiratoire.⁷¹

1.1.2 Prévalence

Bien que les critères diagnostiques varient entre les études incluses, une méta-analyse publiée en 2015 a estimé que la prévalence mondiale de la MPOC, incluant le Canada, est de 11,7% chez les personnes de 30 ans ou plus.⁷⁴ Chez les Québécois de 35 ans ou plus, un rapport publié en avril 2017 par l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ) a rapporté que la prévalence de la MPOC était de 9,6% en 2011-2012.¹ Cette prévalence s'élève à 20,0% chez les Québécois de 65 ans ou plus.¹ Cette estimation a été obtenue à l'aide d'une définition opérationnelle validée et appliquée dans les banques de données de la RAMQ et de MED-ECHO, soit les codes de la CIM-9 491, 492 ou 496 et de la CIM-10 J41, J42, J43 ou J44.^{1,71}

1.1.3 Incidence

Au Canada, l'incidence de la MPOC était de 8,5 nouveaux cas par 1000 personnes-années en 2007.⁷⁵ Basé sur une population de 32 890 000 Canadiens en 2007, cela correspond à approximativement 300 000 nouveaux cas par année. Au Québec, l'incidence de la MPOC

était de 30 000 nouveaux cas par année en 2011-2012.¹ Les deux études menées au Canada ont estimé ces incidences dans les banques de données administratives à l'aide d'une définition opérationnelle validée de la MPOC, incluant les codes de la CIM-9 491, 492 ou 496 et de la CIM-10 J41, J42, J43 ou J44.⁷¹

1.1.4 Mortalité

La MPOC est la quatrième cause de mortalité à travers le monde et l'OMS prévoit que cette maladie sera la troisième cause de décès d'ici 2030.^{2,76} La MPOC tue approximativement trois millions de personnes à toutes les années sur le globe.⁷⁷ En 2007, plus de 32 000 Canadiens atteints de la MPOC sont décédés.⁷⁵ Au Québec, 10 000 individus de 35 ans ou plus souffrants de la MPOC sont morts en 2011-2012.¹ En contrepartie, ces estimations sont probablement biaisées à la baisse, car la MPOC tend à être sous-diagnostiquée.^{78,79}

1.1.5 Traitement

La démarche recommandée pour la prise en charge de la MPOC est la cessation tabagique, si nécessaire, suivie de l'introduction d'un traitement pharmacologique.³ Ce dernier repose sur l'évaluation individuelle des symptômes respiratoires et le risque d'exacerbation.³ Bien que le traitement pharmacologique ne permette pas de guérir la MPOC, son objectif est de soulager les symptômes respiratoires, réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations associées à la MPOC et améliorer la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients.³

Les molécules les plus fréquemment prescrites pour le traitement de la MPOC se regroupent dans les catégories suivantes : les agonistes beta-2 (incluant le salbutamol, la terbutaline, le fénotérol, le salmétérol, le formotérol, l'indacatérol, le vilantérol et l'olodatérol), les anticholinergiques (incluant l'ipratropium, le tiotropium, le glycopyrronium, l'aclidinium et l'umeclidinium), les méthylxanthines (incluant la théophylline et l'aminophylline) et les anti-inflammatoires (incluant le fluticasone, le budésonide, la béclo méthasone et le roflumilast). Des combinaisons sont également offertes.

Le mécanisme d'action de ces molécules repose sur au moins une des composantes pathophysiologiques partiellement réversibles de la MPOC. Les agonistes beta-2 compétitionnent avec l'adrénaline pour activer les récepteurs beta-2 au niveau des muscles lisses des voies respiratoires et causer une réponse nerveuse sympathique. Cette réponse occasionne la relaxation des muscles lisses et une diminution de la bronchoconstriction. Les anticholinergiques renversent l'activité nerveuse parasympathique au niveau des muscles

lisses des voies respiratoires en bloquant l'activité de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques M1, M2 et M3. Bien que le mécanisme d'action des méthylxanthines ne soit pas clairement défini, la théophylline agit au niveau du calcium intracellulaire et des phosphodiesterases pour provoquer une bronchodilatation. Les anti-inflammatoires, incluant les corticostéroïdes inhalés (CSI), les corticostéroïdes oraux (CSO) et les inhibiteurs de la phosphodiesterase-4 (IPDE4), diminuent les processus inflammatoires dans le système respiratoire et augmentent la lumière des voies respiratoires.

Le traitement pharmacologique approprié est choisi en fonction de la classification A, B, C et D des patients MPOC.

1.1.5.1 Groupe A

Les médecins prescripteurs qui rencontrent les patients du groupe A, c'est-à-dire les patients avec aucun historique d'exacerbation et peu de symptômes respiratoires, devraient offrir un bronchodilatateur inhalé en première intention. Un anticholinergique à courte action (ACCA), un agoniste beta-2 à courte action (BACA), un ACLA ou un BALA est adéquat pour ces patients. Suite à l'évaluation de l'efficacité du bronchodilatateur, le médecin prescripteur peut choisir de continuer, d'arrêter ou de changer de molécule.

1.1.5.2 Groupe B

Pour les patients du groupe B, soit les patients avec aucun historique d'exacerbation, mais avec des symptômes respiratoires, le traitement pharmacologique initial devrait être constitué d'un bronchodilatateur inhalé à longue action, soit un ACLA ou un BALA. Si les symptômes persistent au suivi, il est recommandé de prescrire un ACLA et un BALA.

1.1.5.3 Groupe C

Un bronchodilatateur inhalé à longue action, préférablement un ACLA, devrait être prescrit en première intention aux patients du groupe C, c'est-à-dire les patients avec un historique d'exacerbation, mais avec peu de symptômes respiratoires. Il est recommandé d'ajouter un BALA ou un CSI au traitement pharmacologique si au moins un autre épisode d'exacerbation survient.

1.1.5.4 Groupe D

Les patients du groupe D, soit les patients avec un historique d'exacerbation et des symptômes respiratoires, devraient se voir prescrire un BALA et un ACLA en première

intention. Si au moins un autre épisode d'exacerbation survient, le médecin prescripteur doit ajouter un CSI à la combinaison BALA et ACLA. Dans les cas les plus sévères, si les épisodes d'exacerbations persistent, il est possible d'ajouter le roflumilast (c.-à-d. un anti-inflammatoire IPDE4) chez les patients avec un VEMS < 50% (GOLD grade 3 ou 4), d'ajouter temporairement un antibiotique chez les patients avec un historique d'exacerbation d'origine bactérienne ou d'arrêter le CSI pour diminuer le risque d'effets secondaires.

Bien que le premier ACLA, le tiotropium, ait été introduit sur le marché en 2003, les ACLA demeurent à la base du traitement pharmacologique pour la MPOC dans tous les groupes. En 2010, il a été estimé que 17,4% des Américains atteints de la MPOC de 40 ans ou plus avaient reçu une prescription de tiotropium suite à une visite médicale ambulatoire.⁸⁰ Dans le même ordre d'idée, 4,5% avaient reçu une prescription pour un CSI et 27,6% pour un BALA durant la même année.⁸⁰

1.2 Polypharmacie

Cette section de la revue de la littérature se rapporte à la définition et la prévalence de la polypharmacie dans la population générale vivant dans la communauté, parmi les patients rencontrés en pratique clinique courante, parmi les patients hospitalisés et parmi des patients atteints de cancer, de diabète et de MPOC.

1.2.1 Définition

De l'ancien grec *polùs* qui signifie « plusieurs » et de *pharmakeia* qui se traduit par « administration de médicaments », le terme polypharmacie désigne l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments chez un même individu.²¹ Ce phénomène a connu une croissance partout à travers le monde au courant des dernières décennies attribuable au vieillissement de la population, à la hausse du diagnostic et du traitement des comorbidités, à la disponibilité grandissante des médicaments et à la multiplication des lignes directrices à l'attention des médecins prescripteurs.²¹ Cependant, malgré l'explosion des articles scientifiques à ce sujet dans les quinze dernières années, il n'y a pas de consensus concernant la définition opérationnelle de la polypharmacie.⁸¹⁻⁸³ Il est donc primordial de faire la recension des définitions de la polypharmacie qui ont été utilisées dans la littérature scientifique et d'identifier les composantes de ces définitions qui varient d'une définition à l'autre. Cet exercice nous permettra d'expliquer les variations de la prévalence de la polypharmacie rapportée dans les différentes études.

Généralement, la polypharmacie est définie par la prise d'un nombre de médicaments supérieur à un seuil numérique durant une période d'observation donnée. Or, trois composantes doivent être considérées dans cette définition, soit l'unité de mesure, la période d'observation et le seuil numérique. L'unité de mesure représente le niveau de détails des médicaments comptés. Pour ce faire, la classification *Anatomical, Therapeutical and Chemical* (ATC) est généralement utilisée pour déterminer ce niveau. Cette classification repose sur un classement correspondant aux organes cibles, et aux propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques des médicaments. La forme générale d'un code est LCCLLCC, où L représente une lettre et C un chiffre. De gauche à droite, chaque lettre et chaque doublet de chiffres représentent un niveau hiérarchique, pour un total de cinq niveaux dans la classification ATC. Les médicaments sont divisés en quatorze groupes principaux au premier niveau (p. ex. R : système respiratoire), avec un sous-groupe thérapeutique au

deuxième niveau (p. ex. R03 : médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires). Les troisième et quatrième niveaux correspondent respectivement aux sous-groupes pharmacologique (p. ex. R03B : autres médicaments en inhalation pour les maladies obstructives des voies respiratoires) et chimique (p. ex. R03BB : anticholinergiques). Finalement, le cinquième niveau est la substance chimique ou la molécule (p. ex. R03BB04 : tiotropium). Il est donc possible de compter plus ou moins précisément les médicaments pris par un patient dans une période d'observation donnée selon le niveau de la classification ATC choisi. Par exemple, pour un patient ayant été prescrit du tiotropium (R03BB04), du salmétérol (R03AC12), du pantoprazole (A02BC02), de la metformine (A10BA02), du glyburide (A10BB01), de la sitagliptine (A10BH01), du citalopram (N06AB04), de la lévothyroxine (H03AA01), du ramipril (C09AA05), de l'hydrochlorothiazide (C03AA03) et de l'amlodipine (C08CA01), il est possible de compter onze médicaments (c.-à-d. cinquième niveau de la classification ATC), onze sous-groupes chimiques (c.-à-d. quatrième niveau de la classification ATC), neuf sous-groupes pharmacologiques (c.-à-d. troisième niveau de la classification ATC), huit sous-groupes thérapeutiques (c.-à-d. deuxième niveau de la classification ATC) et cinq groupes principaux (c.-à-d. premier niveau de la classification ATC) pour une période d'observation donnée. Compte tenu de la population étudiée et de l'objectif de l'étude, un niveau de la classification ATC peut être plus approprié qu'un autre. Par exemple, une étude qui utilise les médicaments pour identifier les maladies diagnostiquées pourrait souhaiter un niveau de la classification ATC moins élevé, tandis qu'une étude qui s'interroge sur le fardeau médicamenteux pourrait désirer un niveau plus élevé de la classification ATC.

La période d'observation où le compte des médicaments est fait est importante. Tel que soulevé par Monégat et coll. en 2014, la polypharmacie peut se mesurer dans le temps selon trois profils, soit simultanée, cumulative ou continue.⁸³ La polypharmacie simultanée correspond à la somme des médicaments pris quotidiennement ou la moyenne quotidienne des médicaments pris pendant plusieurs journées consécutives. La polypharmacie cumulative correspond à la somme des médicaments pris dans la période d'observation. La polypharmacie continue est semblable à la cumulative, mais elle ne prend en compte que les médicaments pris à long terme ou de manière chronique (p. ex. pris pendant au moins 180 jours sur une période de temps d'une durée de 365 jours). La polypharmacie simultanée a pour avantage d'être simple et facile à calculer avec une quantité limitée de données, mais ce profil ne distingue pas les médicaments pris au besoin des médicaments pris de manière

régulière. La polypharmacie cumulative nécessite un suivi assez détaillé de la prise des médicaments durant la période d'observation. Ce profil de la polypharmacie ne renseigne pas non plus sur le type de prise du médicament. Finalement, la polypharmacie continue requiert de l'information très détaillée sur la prise des médicaments. Contrairement aux autres profils de la polypharmacie, la polypharmacie continue permet de cibler les médicaments prescrits de manière chronique.

Finalement, le seuil numérique détermine la limite entre la pharmacie dite « normale » et la polypharmacie. Les seuils de ≥ 5 médicaments ou de ≥ 10 médicaments ont fréquemment été utilisés dans la littérature.⁸³ Quelques chercheurs proposent également des catégorisations plus fines (p. ex. ≥ 2 à ≤ 4 , ≥ 5 à ≤ 7 , ≥ 8) pour prendre en compte l'évolution du risque de la survenue d'effets secondaires en fonction du nombre de médicaments pris.⁸⁴ Le seuil numérique est la composante la plus subjective de la définition de la polypharmacie. En fonction de la population étudiée, la signification clinique d'un seuil peut varier. Par exemple, un seuil numérique élevé pourrait être plus informatif dans une population très malade qui prend plusieurs médicaments en comparaison à une population générale vivant dans la communauté qui prend, en moyenne, peu de médicaments.

Force est de constater que la définition opérationnelle de la polypharmacie dépend de plusieurs composantes qui peuvent faire varier les estimations de la prévalence de la polypharmacie.

1.2.2 Prévalence

La prévalence de la polypharmacie dépend de la définition opérationnelle choisie. De plus, elle peut être influencée par la population ciblée, le design de l'étude, la source des données (p. ex. administratives, médicales, etc.) et l'année de conduite de l'étude. En effet, la prévalence de la polypharmacie a été rapportée dans des études menées dans la population générale vivant dans la communauté, parmi les patients rencontrés en pratique clinique courante, parmi les patients hospitalisés et parmi des patients atteints de cancer, de diabète et de MPOC. Or, puisqu'il n'y a pas de consensus autour de la définition opérationnelle de la polypharmacie, les grandes variations dans la mesure s'expliquent principalement par le choix de cette définition. Par exemple, les études qui rapportent les plus faibles prévalences utilisent une définition de la polypharmacie continue et exigent une prise chronique des médicaments pendant au moins 25% de la période d'observation considérée (p. ex. prise ≥ 90 jours sur 365) ou même, dans les cas extrêmes, 100% de la période d'observation considérée (p. ex. prise

365 jours sur 365). À l’opposé, les études qui rapportent les prévalences les plus élevées utilisent une définition de la polypharmacie cumulative sur une longue période d’observation. Le choix du seuil numérique (p. ex. ≥ 5 ou ≥ 10) explique également une partie de cette variabilité.

1.2.2.1 Population générale vivant dans la communauté

La prévalence de la polypharmacie dans la population générale vivant dans la communauté a été rapportée par 44 études.⁸⁵⁻¹²⁸ La prévalence de la polypharmacie, toutes définitions confondues, varie de 0,1% à 67,0%. Globalement, la prévalence de la polypharmacie est plus élevée chez les patients de 65 ans ou plus (0,6% à 67,0%) en comparaison aux patients de moins de 65 ans (0,1% à 37,0%).

La prévalence de la polypharmacie simultanée se situe entre 3,0% et 67,0%. Il est possible de remarquer des variations importantes dans les estimations, attribuables aux différents designs des études et au seuil numérique. Du point de vue de l’unité de mesure, la prévalence de la polypharmacie simultanée est comparable ou un peu plus faible dans les études qui comptent les classes de médicaments (c.-à-d. ATC 1, 2, 3 et 4) plutôt que les médicaments (c.-à-d. ATC 5).

La prévalence de la polypharmacie cumulative se retrouve entre 1,1% et 57,0%. De manière générale, les estimations de la prévalence augmentent en fonction de la durée de la période d’observation (de 2 à 52 semaines) et diminuent avec l’augmentation du seuil numérique (de 2 à 15).

La prévalence de la polypharmacie continue varie de 0,1% à 60,4%. Le rapport entre la durée exigée de la prise et la durée de la période d’observation explique en grande partie les grandes variations dans les estimations rapportées. Plus ce rapport est grand (c.-à-d. plus il se rapproche de 1) et plus les durées sont longues (jusqu’à concurrence de 365 jours), plus la prévalence de la polypharmacie continue diminue. Il est possible d’observer quelques exceptions à cette tendance. Pour l’estimation de la prévalence de la polypharmacie continue, il ne semble pas y avoir des différences importantes entre les mesures obtenues en comptant des classes de médicaments (c.-à-d. ATC 4) en comparaison des médicaments (c.-à-d. ATC 5).

Tableau I. Prévalence de la polypharmacie dans la population de moins de 65 ans vivant dans la communauté, en fonction de l'unité de mesure, de la durée de la période d'observation et du seuil numérique de la définition de la polypharmacie

Pays ^{référence}	Année de publication	Niveau ATC	Durée exigée de la prise (jours)	Durée de la période d'observation (jours)	Seuil numérique	Prévalence (%)
Polypharmacie simultanée						
Danemark ⁸⁵	1998	2	1	1	[2, 4]	23,6
Danemark ⁸⁵	1998	2	1	1	≥ 5	5,1
Danemark ⁸⁵	1998	2	1	1	≥ 10	3,0
Royaume-Uni ⁸⁹	2014	5	1	1	[4, 9]	16,9
Finlande ⁹⁰	1993	5	1	1	≥ 5	6,3
Royaume-Uni ⁹¹	1999	5	1	1	≥ 5	9,0
États-Unis ⁹²	2015	5	1	1	≥ 5	9,6
Brésil ⁹³	2013	5	1	1	≥ 5	11,0
Suisse ⁹⁴	2016	5	1	1	≥ 5	37,0
Royaume-Uni ⁸⁹	2014	5	1	1	≥ 10	4,6
Polypharmacie cumulative						
Grèce ⁸⁶	2011	3	1	14	[2, 3]	16,1
Grèce ⁸⁶	2011	3	1	14	≥ 4	9,6
Brésil ⁸⁷	2008	3	1	15	≥ 5	32,7
Royaume-Uni ⁸⁸	2015	3	1	84	[5, 9]	16,3
Royaume-Uni ⁸⁸	2015	3	1	84	[10, 14]	4,7
Royaume-Uni ⁸⁸	2015	3	1	84	≥ 15	1,1
États-Unis ⁹⁵	2015	5	1	14	≥ 8	15,7
Suède ⁹⁷	2010	5	1	90	≥ 5	10,5
Suède ⁹⁶	2010	5	1	90	≥ 5	11,1
Suède ⁹⁸	2013	5	1	90	≥ 5	12,0
Suisse ⁹⁹	2013	5	1	90	≥ 5	16,7
Suède ⁹⁷	2010	5	1	90	≥ 10	2,2
Suède ⁹⁶	2010	5	1	90	≥ 10	2,4
Suède ⁹⁸	2013	5	1	90	≥ 10	2,6
Suède ¹⁰⁰	2011	5	1	365	≥ 5	24,4
Polypharmacie continue						

Pays^{référence}	Année de publication	Niveau ATC	Durée exigée de la prise (jours)	Durée de la période d'observation (jours)	Seuil numérique	Prévalence (%)
Corée du Sud ¹⁰¹	2016	5	30	30	≥ 5	19,9
Corée du Sud ¹⁰¹	2016	5	30	30	≥ 10	7,4
Corée du Sud ¹⁰¹	2016	5	365	365	≥ 5	1,7
Corée du Sud ¹⁰¹	2016	5	365	365	≥ 10	0,1

Tableau II. Prévalence de la polypharmacie dans la population de 65 ans ou plus vivant dans la communauté, en fonction de l'unité de mesure, de la durée de la période d'observation et du seuil numérique de la définition de la polypharmacie

Pays ^{référence}	Année de publication	Niveau ATC	Durée exigée de la prise (jours)	Durée de la période d'observation (jours)	Seuil numérique	Prévalence (%)
Polypharmacie simultanée						
Finlande ¹⁰²	2009	3	1	1	[6, 9]	33,8
Finlande ¹⁰²	2009	3	1	1	≥ 10	22,8
Suisse ¹⁰⁵	2011	5	1	1	≥ 2	43,4
Royaume-Uni ⁸⁹	2014	5	1	1	[4, 9]	51,8
France ¹⁰⁶	2014	5	1	1	≥ 4	29,9
France ¹⁰⁷	2015	5	1	1	[5, 9]	53,6
Serbie ¹⁰⁸	2013	5	1	1	≥ 5	10,4
Royaume-Uni ¹⁰⁹	2002	5	1	1	≥ 5	10,9
Chine ¹¹⁰	2015	5	1	1	≥ 5	14,2
États-Unis ¹¹¹	2005	5	1	1	≥ 5	19,0
Suisse ¹⁰⁵	2011	5	1	1	≥ 5	22,2
Finlande ¹¹²	2002	5	1	1	≥ 5	25,0
Canada ¹¹³	2012	5	1	1	≥ 5	27,0
Brésil ¹¹⁴	2014	5	1	1	≥ 5	29,5
Brésil ¹¹⁵	2012	5	1	1	≥ 5	36,0
États-Unis ⁹²	2015	5	1	1	≥ 5	39,0
Finlande ¹¹⁶	2006	5	1	1	≥ 5	67,0
Finlande ¹¹⁷	2011	5	1	1	[6, 9]	39,0
Espagne ¹²⁹	2015	5	1	1	≥ 6	6,6
France ¹⁰⁷	2015	5	1	1	≥ 10	13,8
Royaume-Uni ⁸⁹	2014	5	1	1	≥ 10	18,6
Finlande ¹¹⁷	2011	5	1	1	≥ 10	26,0
Finlande ¹¹⁶	2006	5	1	1	≥ 10	28,0
Polypharmacie cumulative						
Royaume-Uni ⁸⁸	2015	3	1	84	≥ 15	17,2
Royaume-Uni ¹⁰⁹	2002	5	1	30	≥ 5	19,8
États-Unis ¹¹⁸	2015	5	1	30	≥ 5	39,0

Pays^{référence}	Année de publication	Niveau ATC	Durée exigée de la prise (jours)	Durée de la période d'observation (jours)	Seuil numérique	Prévalence (%)
Suisse ⁹⁹	2013	5	1	90	≥ 5	41,2
Suède ¹¹⁹	2009	5	1	90	≥ 5	57,0
Suède ¹¹⁹	2009	5	1	90	≥ 10	18,0
Suède ¹²⁰	2001	5	1	365	≥ 5	39,0
Polypharmacie continue						
Italie ¹⁰³	2016	4	180	365	≥ 5	2,9
Italie ¹⁰⁴	2013	4	180	365	≥ 5	7,1
Canada ¹²¹	2009	5	2	2	≥ 5	13,0
Taiwan ¹²²	2015	5	28	90	≥ 5	28,2
Taiwan ¹²²	2015	5	28	90	≥ 10	3,6
Chine ¹²³	2014	5	30	30	[2, 4]	16,5
Chine ¹²³	2014	5	30	30	≥ 5	3,7
Corée du Sud ¹⁰¹	2016	5	30	30	≥ 5	44,1
Corée du Sud ¹⁰¹	2016	5	30	30	≥ 10	18,7
États-Unis ¹²⁴	1999	5	30	90	≥ 6	23,0
Nouvelle-Zélande ¹²⁵	2015	5	90	365	[5, 9]	29,5
Royaume-Uni ¹²⁶	2015	5	90	365	≥ 5	60,4
Nouvelle-Zélande ¹²⁵	2015	5	90	365	≥ 10	2,1
Royaume-Uni ¹²⁶	2015	5	90	365	≥ 10	21,9
Italie ¹²⁷	2011	5	120	365	≥ 5	46,0
Bosnie ¹²⁸	2016	5	240	365	≥ 5	3,6
Corée du Sud ¹⁰¹	2016	5	365	365	≥ 5	9,5
Corée du Sud ¹⁰¹	2016	5	365	365	≥ 10	0,6

1.2.2.2 Patients rencontrés en pratique clinique courante

La prévalence de la polypharmacie parmi les patients rencontrés en pratique clinique courante a été rapportée par seize études.^{82,130-144} La prévalence de la polypharmacie, toutes définitions confondues, varie de 0,5% à 86,4%. En général, les patients de 65 ans ou plus ont des prévalences de la polypharmacie plus élevées (3,0% à 86,4%) que les patients de moins de 65 ans (0,5% à 31,5%).

La prévalence de la polypharmacie simultanée se situe entre 15,4% et 81,0%. Outre le design des études, le seuil numérique choisi par les auteurs explique les grandes variations dans les estimations de la prévalence. Les estimations obtenues varient de manière importante dans les études qui utilisent le seuil de ≥ 5 et les études qui utilisent le seuil de ≥ 10 .

La prévalence de la polypharmacie cumulative varie de 3,0% à 86,4%. Mis à part le seuil numérique qui varie de ≥ 6 à ≥ 21 , il n'est pas possible de dégager de tendances en fonction des autres paramètres de la définition de la polypharmacie puisque ces estimations proviennent de la même étude.

La prévalence de la polypharmacie continue se trouve entre 0,5% et 65,0%. Les estimations les plus faibles de la prévalence de la polypharmacie continue sont obtenues dans les études qui exigent une prise soutenue des médicaments durant une longue période d'observation. À l'opposé, les estimations les plus élevées proviennent des études qui exigent une prise du médicament pendant une période de temps moins importante.

Tableau III. Prévalence de la polypharmacie parmi les patients de moins de 65 ans rencontrée en pratique clinique courante, en fonction de l'unité de mesure, de la durée de la période d'observation et du seuil numérique de la définition de la polypharmacie

Pays^{référence}	Année de publication	Niveau ATC	Durée exigée de la prise (jours)	Durée de la période d'observation (jours)	Seuil numérique	Prévalence (%)
Polypharmacie simultanée						
États-Unis ¹³⁰	2013	5	1	1	[5, 9]	31,5
États-Unis ¹³⁰	2013	5	1	1	≥ 10	15,4
Polypharmacie continue						
Allemagne ¹³¹	2009	5	90	90	≥ 5	10,0
Allemagne ¹³¹	2009	5	90	90	≥ 9	0,5

Tableau IV. Prévalence de la polypharmacie parmi les patients de 65 ans ou plus rencontrée en pratique clinique courante, en fonction de l'unité de mesure, de la durée de la période d'observation et du seuil numérique de la définition de la polypharmacie

Pays ^{référence}	Année de publication	Niveau ATC	Durée exigée de la prise (jours)	Durée de la période d'observation (jours)	Seuil numérique	Prévalence (%)
Polypharmacie simultanée						
États-Unis ¹³⁰	2013	5	1	1	[5, 9]	30,4
Australie ¹³³	2015	5	1	1	[5, 9]	52,2
Allemagne ¹³⁴	2007	5	1	1	≥ 5	26,7
Italie ¹³⁵	2010	5	1	1	≥ 5	39,4
Royaume-Uni ¹³⁶	2011	5	1	1	≥ 5	45,0
Allemagne ¹³⁴	2007	5	1	1	≥ 5	53,6
Australie ¹³⁷	2012	5	1	1	≥ 5	81,0
Chine ¹³⁸	2015	5	1	1	[6, 9]	35,0
États-Unis ⁸²	2008	5	1	1	≥ 6	29,4
Italie ¹³⁹	2015	5	1	1	≥ 8	49,6
Australie ¹³³	2015	5	1	1	≥ 10	28,3
Chine ¹³⁸	2015	5	1	1	≥ 10	39,0
Australie ¹³⁷	2012	5	1	1	≥ 10	43,6
États-Unis ¹³⁰	2013	5	1	1	≥ 10	48,4
États-Unis ¹⁴⁰	2014	5	1	1	≥ 16	23,2
Polypharmacie cumulative						
Corée du Sud ¹⁴¹	2014	5	1	365	≥ 6	86,4
Corée du Sud ¹⁴¹	2014	5	1	365	≥ 11	44,9
Corée du Sud ¹⁴¹	2014	5	1	365	≥ 21	3,0
Polypharmacie continue						
Pays-Bas ¹³²	2016	3	90	365	≥ 5	27,0
Chine ¹⁴²	2010	5	7	7	≥ 5	65,0
Chine ¹⁴²	2010	5	7	7	≥ 10	10,8
Autriche ¹⁴³	2008	5	14	14	≥ 6	58,4
Pays-Bas ¹⁴⁴	2000	5	240	365	[2, 3]	28,0
Pays-Bas ¹⁴⁴	2000	5	240	365	≥ 2	41,1
Pays-Bas ¹⁴⁴	2000	5	240	365	[4, 5]	9,0

Pays-Bas ¹⁴⁴	2000	5	240	365	≥ 5	4,0
-------------------------	------	---	-----	-----	----------	-----

1.2.2.3 Patients hospitalisés

La prévalence de la polypharmacie parmi les patients hospitalisés a été rapportée par 9 études (incluant une revue systématique de la littérature).^{121,145-152} La prévalence de la polypharmacie, toutes définitions confondues, varie de 16,4% à 73,3%.

La prévalence de la polypharmacie simultanée varie de 16,4% à 73,3%. Les estimations les plus élevées ont été obtenues avec un seuil de ≥ 5 médicaments, avec une prévalence minimale de 49,0%. Cette estimation diminue avec l'augmentation du seuil numérique jusqu'à atteindre 16,4% au seuil de ≥ 10 médicaments.

La prévalence de la polypharmacie continue est de 53,0%. Bien que cette estimation s'apparente théoriquement à la polypharmacie continue, la petite durée exigée de la prise et la petite durée de la période d'observation font en sorte que cette estimation pourrait être considérée comme de la polypharmacie simultanée (prise 2 jours sur 2). Dans cette optique, cette estimation s'insère dans l'intervalle de prévalences de la polypharmacie simultanée obtenu précédemment.

À titre de comparaison, une revue systématique de la littérature sur la polypharmacie, toutes définitions confondues, menée en centre hospitalier de soins de longue durée rapporte une prévalence de la polypharmacie de 79,7% à 87,8% au seuil de ≥ 4 médicaments (n=2), de 38,1% à 91,2% au seuil de ≥ 5 médicaments (n=11), de 46,0% à 69,0% au seuil de ≥ 6 médicaments (n=3), de 18,6% à 47,2% au seuil de ≥ 7 médicaments (n=2), de 12,8% à 74,4% au seuil de ≥ 9 médicaments (n=13), de 10,6% à 65,0% au seuil de ≥ 10 médicaments (n=11) et de 4,0% à 50,0% au seuil de ≥ 12 médicaments (n=2) (Résultats non présentés dans les tableaux).

Tableau V. Prévalence de la polypharmacie parmi les patients hospitalisés, en fonction de l'unité de mesure, de la durée de la période d'observation et du seuil numérique de la définition de la polypharmacie

Pays ^{référence}	Année de publication	Âge (années)	Niveau ATC	Durée exigée de la prise (jours)	Durée de la période d'observation (jours)	Seuil numérique	Prévalence (%)
Polypharmacie simultanée							
Japon ¹⁴⁷	2012	≥ 65	3	1	1	≥ 5	49,0
Italie ¹⁴⁵	2011	≥ 65	3	1	1	≥ 5	67,0
Allemagne ¹⁴⁸	2016	≥ 65	5	1	1	≥ 5	53,3
États-Unis ¹⁴⁹	2000	≥ 65	5	1	1	≥ 5	66,1
Autriche ¹⁵⁰	2014	≥ 65	5	1	1	≥ 5	73,3
Italie ¹⁴⁶	2007	< 65	5	1	1	≥ 6	19,8
Slovaquie ¹⁵¹	2008	≥ 65	5	1	1	≥ 6	62,3
États-Unis ¹⁴⁹	2000	≥ 65	5	1	1	≥ 7	46,0
Allemagne ¹⁴⁸	2016	≥ 65	5	1	1	≥ 10	16,4
Autriche ¹⁵⁰	2014	≥ 65	5	1	1	≥ 10	20,7
États-Unis ¹⁴⁹	2000	≥ 65	5	1	1	≥ 10	21,2
Polypharmacie continue							
Canada ¹²¹	2009	≥ 65	5	2	2	≥ 5	53,0

1.2.2.4 Patients atteints du cancer

La prévalence de la polypharmacie simultanée parmi les patients de 65 ans ou plus atteints du cancer a été rapportée par trois études.¹⁵³⁻¹⁵⁵ Les trois études ont rapporté une prévalence de la polypharmacie simultanée se situant entre 57,4% et 84,0% au seuil de ≥ 5 médicaments et entre 15,3% et 43,0% au seuil de ≥ 10 médicaments.

1.2.2.5 Patients atteints du diabète

La prévalence de la polypharmacie parmi les patients de 65 ans ou plus atteints du diabète a été rapportée par deux études.^{156,157} La prévalence de la polypharmacie simultanée est de 57,1% au seuil de ≥ 5 médicaments, selon une étude menée auprès de patients vivant dans la communauté. De manière similaire, la prévalence est de 99,2% au seuil de ≥ 5 médicaments et de 75,0% au seuil de ≥ 10 médicaments, selon une étude réalisée avec des patients hospitalisés.

1.2.2.6 Patients atteints de la MPOC

La prévalence de la polypharmacie parmi les patients de 65 ans ou plus atteints de la MPOC a été rapportée par deux études.^{22,23} La prévalence de la polypharmacie simultanée est de 86,0% au seuil de ≥ 4 et de 29,0% au seuil de ≥ 8 médicaments, selon une étude australienne. Une étude espagnole a estimé la prévalence de la polypharmacie continue (prise ≥ 90 jours sur 365) à 78,5% au seuil de ≥ 5 médicaments et de 11,7% au seuil de ≥ 10 médicaments.

Tableau VI. Prévalence de la polypharmacie parmi les patients atteints d'une maladie chronique, en fonction de la durée de la période d'observation et du seuil numérique de la définition de la polypharmacie

Pays ^{référence}	Année de publication	Âge (années)	Maladie chronique	Durée exigée de la prise (jours)	Durée de la période d'observation (jours)	Seuil numérique ¹	Prévalence (%)
Polypharmacie simultanée							
États-Unis ¹⁵³	2015	≥ 65	Cancer	1	1	[5, 9]	41,0
Australie ¹⁵⁴	2014	≥ 65	Cancer	1	1	≥ 5	57,4
États-Unis ¹⁵⁵	2012	≥ 65	Cancer	1	1	≥ 5	80,0
Australie ¹⁵⁴	2014	≥ 65	Cancer	1	1	≥ 10	15,3
États-Unis ¹⁵³	2015	≥ 65	Cancer	1	1	≥ 10	43,0
Italie ¹⁵⁶	2016	< 65	Diabète	1	1	≥ 5	57,1
Italie ¹⁵⁷	2016	≥ 65	Diabète	1	1	≥ 5	99,2
Italie ¹⁵⁷	2016	≥ 65	Diabète	1	1	≥ 10	75,0
Australie ²²	2014	≥ 65	MPOC	1	1	[4, 7]	57,0 ²
Australie ²²	2014	≥ 65	MPOC	1	1	≥ 8	29,0 ²
Polypharmacie continue							
Espagne ²³	2014	≥ 65	MPOC	90	365	≥ 5	78,5 ²
Espagne ²³	2014	≥ 65	MPOC	90	365	≥ 10	11,7 ²

¹Toutes les études ont mesuré le nombre de médicaments (c.-à-d. ATC 5)

²Incluant les médicaments pour la santé respiratoire

1.3 Insuffisance rénale chronique

Cette section de la revue de la littérature porte sur la définition et la prévalence de l'IRC.

1.3.1 Définition

L'IRC se caractérise par des modifications de la structure ou de la fonction des reins pour une durée supérieure à trois mois.²⁶⁻²⁸ Bien que la fonction rénale décline naturellement avec l'âge, les maladies cardiovasculaires et le diabète accélèrent ce déclin et expliquent plus de la moitié des cas d'IRC.^{26,27} Selon une méta-analyse, les patients atteints d'IRC sont trois fois plus à risque de décéder et près de deux fois plus à risque de décéder d'une maladie cardiovasculaire que les patients n'étant pas atteints de cette maladie sur une période de suivi médiane de cinq ans.¹⁵⁸ Dans la pratique clinique, la fonction rénale est habituellement estimée à l'aide de marqueurs biologiques comme le taux de filtration glomérulaire (eGFR) et l'albuminurie.^{26,28} Dans la recherche menée à l'aide de banques de données administratives, les codes diagnostics de la CIM permettent de détecter les patients atteints d'IRC.

Il y a plusieurs niveaux de sévérité de l'IRC qui se basent sur l'eGFR et l'albuminurie.^{28,159} Six niveaux de sévérité sont définis par l'eGFR et trois niveaux de sévérité sont définis par l'albuminurie.^{28,159} L'eGFR se divise en six catégories, soit G1 ($> 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$), G2 ($60 \text{ à } 89 \text{ mL/min/1,73m}^2$), G3a ($45 \text{ à } 59 \text{ mL/min/1,73m}^2$), G3b ($30 \text{ à } 44 \text{ mL/min/1,73m}^2$), G4 ($15 \text{ à } 29 \text{ mL/min/1,73m}^2$) et G5 ($< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$). D'une manière similaire, l'albuminurie est stratifiée en trois catégories, soit A1 (Taux d'excrétion de l'albumine $< 30 \text{ mg/24 heures}$ et ratio albumine:créatinine $< 3 \text{ mg/mmol}$ ou $< 30 \text{ mg/g}$), A2 (Taux d'excrétion de l'albumine de $30 \text{ à } 300 \text{ mg/24 heures}$ et ratio albumine:créatinine de $3 \text{ à } 30 \text{ mg/mmol}$ ou $30 \text{ à } 300 \text{ mg/g}$) et A3 (Taux d'excrétion de l'albumine $> 300 \text{ mg/24 heures}$ et ratio albumine:créatinine $> 30 \text{ mg/mmol}$ ou $> 300 \text{ mg/g}$).¹⁵⁹ Les catégories G1 et A1 indiquent une parfaite santé rénale. À l'opposé, les catégories G5 et A3 désignent une atteinte rénale sévère.¹⁵⁹ En fonction des études et des lignes directrices, le niveau de sévérité de l'IRC pour un patient peut être défini en fonction de ces deux marqueurs ou en fonction de l'eGFR seulement.

Deux revues systématiques de la littérature détaillent plusieurs méthodes d'identification de l'IRC dans des études observationnelles menées dans des banques de données administratives.^{160,161} Ces revues de la littérature montrent que la variabilité dans la sensibilité

des codes de la CIM (de 3% à 88%) pour la détection de l'IRC est très importante et que les auteurs ne s'entendent pas sur les codes à utiliser pour détecter cette maladie.^{160,161}

Il y a trois études menées au Canada qui ont été répertoriées dans les deux revues de la littérature mentionnées précédemment.¹⁶²⁻¹⁶⁴ En Colombie-Britannique, Humphries et coll. ont évalué la sensibilité et la spécificité d'une définition opérationnelle de l'IRC incluant les codes de la CIM-9 403, 404, 582, 583, 585, 586 et 588 pour la détection de cette condition dans l'année 1994-1995.¹⁶² Un patient doit avoir au moins un de ces codes de la CIM pour être considéré comme atteint d'IRC. L'étalon d'or pour cette évaluation était l'examen des dossiers médicaux. La sensibilité et la spécificité des codes étaient respectivement de 81,8% et de 99,6%. Bien que ce soient deux valeurs très élevées, la petite taille d'échantillon de cette étude (n=12) permet difficilement de généraliser ces résultats. Au Québec, Wilchesky et coll. ont validé une définition opérationnelle qui comprenait les codes de la CIM-9 585 ou 586 pour la détection de l'IRC en utilisant les dossiers médicaux comme étalon d'or. Tout comme l'étude de Humphries et coll., les patients devaient avoir au moins un des deux codes de la CIM pour être considéré comme atteint d'IRC. Cette étude a été menée dans la banque de données de la RAMQ chez 629 patients en 1995-1996.¹⁶³ Une sensibilité de 18,6% et une spécificité de 99,1% ont été rapportées pour ces deux codes. En 2003, une seconde étude menée en Colombie-Britannique par So et coll. visait à évaluer la validité des codes de la CIM-9 vs CIM-10 pour détecter des comorbidités, incluant l'IRC, dans une cohorte de patients ayant survécu à un infarctus du myocarde.¹⁶⁴ Les codes de la CIM-9 incluent dans cette définition opérationnelle de l'IRC étaient 403, 404, 585, 996.7 et v45.1, tandis que ceux de la CIM-10 étaient N18, T82.4, Z49.2 et Z99.2. Au moins un des codes devait être obtenu par le patient pour qu'il soit considéré comme atteint d'IRC. L'étalon d'or était l'examen des dossiers médicaux de dix-huit patients de cette cohorte avec une IRC. Ces codes ont montré une sensibilité de 83,3% et une spécificité de 96,0%. D'une manière similaire, les codes de la CIM-10 avaient une sensibilité de 72,2% et une spécificité de 98,3%. Tout comme dans l'étude de Humphries et coll., la petite taille d'échantillon rend difficile la généralisation de ces résultats.

Deux études plus récentes, qui n'ont pas été incluses dans les revues de la littérature, ont validé des définitions opérationnelles de l'IRC dans des banques de données administratives canadiennes.^{165,166} En 2004, Ronksley et coll. ont examiné la validité d'un algorithme dérivé de données administratives et basé sur les codes de la CIM pour l'identification de l'IRC comparativement à l'eGFR (c.-à-d. l'étalon d'or).¹⁶⁵ Plus de 300 000 Albertains ont été inclus

dans cette étude pour valider l'algorithme incluant les codes de la CIM-9 583, 584, 585, 586, 592 et 593.9 et de la CIM-10 N00 à N23. Pour la détection d'un patient avec un eGFR inférieur à 60 mL/min/1,73m², l'algorithme de Ronksley et coll. démontre la meilleure sensibilité (19,4%) et la meilleure spécificité (97,2%) lorsqu'il y a une combinaison d'au moins deux visites médicales ambulatoires ou visites à l'urgence ou au moins une hospitalisation avec au moins un code pour IRC sur une période de deux ans. D'une manière similaire, pour la détection d'un patient avec un eGFR inférieur à 30 mL/min/1,73m², le même algorithme démontre une sensibilité de 72,0% et une spécificité de 96,5%. Entre 2007 et 2010, Fleet et coll. ont examiné la validité d'un algorithme de détection de l'IRC qui combine les réclamations pour des services médicaux et des médicaments prescrits dans une banque de données ontarienne.¹⁶⁶ Cette étude a inclus plus de 100 000 Ontariens pour déterminer la performance individuelle des codes de la CIM-10 E10.2, E11.2, E13.2, E14.2, I12, I13, N08, N18 et N19 comparativement à l'eGFR (c.-à-d. étalon d'or). Pour la détection d'un patient avec un eGFR inférieur à 45 mL/min/1,73m², les codes I12, N18 et N19 ont montré la meilleure sensibilité (4,5% à 12,2%) et la meilleure spécificité (99,5% à 99,6%).

En conclusion, il existe plusieurs définitions opérationnelles pour détecter les patients avec une IRC dans les banques de données administratives.¹⁶²⁻¹⁶⁶ La définition opérationnelle de l'insuffisance rénale suggérée par Humphries et coll. démontre la meilleure validité. Puisque l'étude a été menée avant la dixième révision de la CIM, les codes proposés proviennent de la CIM-9, soit 403, 404, 582, 583, 585, 586 et 588. Les codes correspondants de la CIM-10 sont I12, I13, N00 à N08, N18 et N19. Cette définition opérationnelle, incluant les codes de la CIM-9 et de la CIM-10, sera utilisée pour identifier les patients atteints d'IRC dans ce projet de recherche.

1.3.2 Prévalence

La prévalence de l'IRC dépend de plusieurs facteurs. Mis à part le vieillissement et l'obésité, l'hypertension et le diabète expliqueraient communément plus de la moitié des cas d'IRC.^{26,27} L'hypertension et le diabète causent des dommages permanents aux vaisseaux sanguins qui amputent la capacité de filtration du filtre rénal, le néphron. Plus précisément, les néphrons nettoient un volume moins important de sang quotidiennement et éliminent involontairement des protéines essentielles au bon fonctionnement du corps humain (p. ex., albumine) par l'urine. Les personnes âgées ou obèses sont les plus susceptibles de souffrir de ces complications et d'IRC. Dans les banques de données administratives, la prévalence de l'IRC

peut être influencée par la définition opérationnelle choisie, le type de banques de données et la qualité des données compilées.

1.3.2.1 Population générale

Les lignes directrices canadiennes émises en 2008 pour la prise en charge de l'IRC rapportent qu'entre 1,9 et 2,3 millions de Canadiens (5,7% et 6,9%) souffrent de cette maladie.²⁶ D'une manière similaire, 2,6 millions ou 7,5% des Canadiens ont un diagnostic d'IRC, selon l'association canadienne du rein en 2012.²⁷ Selon les *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*, la prévalence de l'IRC se situe entre 10% et 16% à l'échelle mondiale.¹⁵⁹ Finalement, les lignes directrices anglaises émises en 2014 par le *National Institute for health and Care Excellence (NICE)* rapportent que la prévalence de l'IRC atteint 19%.²⁸ En contrepartie, aucun de ces organismes ne précise comment a été définie l'IRC.

Une méta-analyse publiée en 2016 incluant 100 études et plus de six millions de patients à travers le monde a rapporté que la prévalence mondiale de l'IRC est de 13,4% (IC 95% 11,7% à 15,1%).²⁹ Selon cette même étude, la prévalence est de 15,5% (IC 95% 11,7% à 19,2%) en Amérique du Nord. L'IRC a été définie comme un eGFR inférieur à 60 ml/min/1,73m² tel que calculé par les équations proposées par le *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* et par le *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* dans cette même méta-analyse.^{167,168} En se basant sur un questionnaire administré auprès d'un échantillon représentatif d'Américains de vingt ans ou plus durant la période de 1999 à 2006 (NHANES), le CKD-EPI estime la prévalence de l'IRC à 11,5% (IC 95% 10,6% à 12,4%).¹⁶⁸

Basée sur les codes de la CIM, la prévalence de l'IRC au Canada se situe entre 1,5% et 11,4%, tel que montré dans le tableau qui suit.^{162,164,166,169,170} Il ne semble pas y avoir de tendances à dégager en fonction de la définition.

Tableau VII. Prévalence de l'insuffisance rénale chronique au Canada, en fonction de la définition basée sur les codes de la CIM-9 et/ou de la CIM-10

Auteur ^{référence}	Année de publication	n	Définition	Prévalence (%)
Humphries et coll. ¹⁶²	2000	817	CIM-9 : 403, 404, 582, 583, 585, 586 et 588	1,5
Quan H et coll. ¹⁶⁹	2002	1 200	CIM-9	2,5
Quan H et coll. ¹⁷⁰	2008	4 008	CIM-9 et CIM-10	CIM-9 : 4,6 CIM-10 : 4,9
Fleet JL et coll. ¹⁶⁶	2013	123 499	CIM-10 : E10.2, E11.2, E13.2, E14.2, I12, I13, N08, N18 et N19	7,7
So L et coll. ¹⁶⁴	2006	193	CIM-9 : 403, 404, 585, 996.7 et v45.1 CIM-10 : N18, T82.4, Z49.2 et Z99.2	CIM-9 : 11,4 CIM-10 : 8,3

1.3.2.2 Patients atteints de la MPOC

La prévalence de l'IRC chez les patients MPOC a été rapportée dans une revue systématique de la littérature et une étude observationnelle.^{30,171} La prévalence basée sur les dix-neuf études observationnelles incluses dans la revue systématique varie entre 0,6% et 43,0%.³⁰ Parmi les deux études s'étant basées sur l'eGFR, la prévalence d'IRC chez les patients MPOC se situe entre 6,9% et 43,0%. Les deux études ayant identifié les patients atteints d'IRC à l'aide de codes de la CIM ont rapporté une prévalence entre 2,9% et 4,6%. La première étude a utilisé le code 585 de la CIM-9 et la deuxième étude a choisi les codes N18 et N19 de la CIM-10. Les autres études comprises dans cette revue de la littérature identifiaient les patients MPOC atteints d'IRC à l'aide d'un examen des dossiers médicaux, d'une entrevue ou de l'index de comorbidités de Charlson. De plus, une étude observationnelle incluant 528 Coréens atteints de la MPOC montre que la prévalence de l'IRC est de 8,7%.¹⁷¹ La définition de l'IRC utilisée dans cette étude était un eGFR inférieur à 60 mL/min/1,73m².¹⁷¹

1.4 Hyperplasie bénigne de la prostate

Cette section traite de la définition et de la prévalence de l'HBP chez l'homme.

1.4.1 Définition

L'HBP se définit comme la prolifération non cancéreuse des cellules stromales et épithéliales de la glande prostatique résultant en une augmentation du volume total de la prostate.³¹ L'étiologie de cette maladie n'est pas entièrement comprise, mais le vieillissement, une prédisposition génétique et des changements hormonaux constitueraient les principaux facteurs de risque de l'HBP.^{31,40} Les conséquences de l'HBP incluent un ensemble de symptômes touchant les voies urinaires inférieures.^{31,40-42} Ces symptômes se divisent en trois catégories : les symptômes précédant la miction (p. ex. urgence, fréquence et incontinence), les symptômes durant la miction (p. ex. hésitation, faible débit et intermittence) et les symptômes suivant la miction (p. ex. égouttement et volume résiduel d'urine).^{31,40-42} Dans la pratique clinique, la détection de l'HBP peut s'effectuer, entre autres, à l'aide d'un examen physique (p. ex. toucher rectal), d'une imagerie de la prostate, d'une étude des urines, d'analyses sanguines et/ou d'un questionnaire sur les antécédents médicaux.^{40-42,172} En recherche utilisant des banques de données administratives, les codes diagnostics de la CIM associés à des actes médicaux permettent d'identifier les patients atteints d'HBP.

Selon les lignes directrices canadiennes émises en 2010, le toucher rectal est un examen physique obligatoire recommandé pour poser un diagnostic d'HBP.¹⁷³ Cette évaluation a pour objectif de palper manuellement la prostate pour évaluer sa dimension et sa texture.¹⁷³ Une prostate normale sera souple, spongieuse, lisse, symétrique, régulière et homogène.^{172,173} La détection d'au moins une anomalie, en combinaison avec les résultats d'autres examens pour la détection de l'HBP, déterminera la nécessité de procédures additionnelles (p. ex. une imagerie de la prostate). De plus, le toucher rectal s'avère difficile pour déterminer avec précision la dimension de la prostate.^{42,174}

L'imagerie permet de mesurer avec précision les dimensions de la prostate.¹⁷⁴ Il existe plusieurs méthodes d'imagerie, mais la méthode qui est la plus répandue pour la prostate est l'échographie transrectale.^{172,173} L'échographie a deux buts, soit examiner la condition générale du système génito-urinaire et déterminer la quantité d'urine restante dans la vessie après la miction (c.-à-d. urine résiduelle).¹⁷² En fonction du volume, il n'y a pas de seuil idéal précis qui distingue parfaitement une prostate élargie d'une prostate normale.¹⁷⁴ En effet, le

volume de la prostate varie naturellement avec l'âge, jusqu'à 45 cm³ chez les hommes les plus âgés, et il y a un chevauchement dans les volumes de prostates saines et malades.^{35,174} Dans la littérature, un volume de 30 cm³ ou plus serait associé à une HBP chez la majorité des hommes de 55 ans ou plus, mais un volume aussi faible que 20 cm³ pourrait être un facteur de risque non négligeable.^{175,176}

L'étude des urines s'effectue en partie à l'aide de l'échographie transrectale. En effet, un des aspects de cette étude consiste à estimer la quantité d'urine dans la vessie après la miction.^{172,177} Dans la littérature, une quantité supérieure à 50 ml indiquerait une obstruction de la vessie par une prostate élargie.¹⁷⁷ La mesure du débit urinaire est un autre élément de l'étude des urines.¹⁷² Cette mesure s'effectue à l'aide d'un urodébitmètre. Il n'y a pas de débit urinaire précis qui indique la présence d'une obstruction. Or, 93% des hommes avec un débit urinaire < 15 ml/s auraient une vessie obstruée.¹⁷⁸ De surcroît, un débit urinaire maximal de < 10 ml/s indiquerait une vessie obstruée dans 88% des cas, tandis qu'un débit urinaire maximal entre 10 et 15 ml/s suggérerait une obstruction chez la moitié de cas.¹⁷⁹ Finalement, une analyse qualitative de l'urine peut être effectuée.¹⁷² Cette analyse consiste à évaluer la couleur, le pH, les protéines, le glucose, les cétones, le sang, etc. dans l'urine.¹⁷²

À l'aide d'un prélèvement sanguin, les analyses biochimiques permettent la mesure de certains marqueurs biologiques qui suggéreraient la présence d'une HBP.^{172,173} L'antigène prostatique spécifique (APS) est une protéine libérée par les cellules de la prostate, donc une prolifération importante des cellules de la prostate pourrait occasionner une augmentation de la concentration sanguine de l'APS. Ainsi, une concentration supérieure à 10 ng/ml pourrait indiquer une hypertrophie de la glande prostatique. Dans la pratique clinique, cette méthode invasive et coûteuse est peu utilisée.

L'évaluation objective des symptômes touchant les voies urinaires inférieures est aussi recommandée à l'aide d'un questionnaire sur les antécédents médicaux.^{172,173} L'*International Prostate Symptom Score* (IPSS) est un instrument validé pour cette évaluation. L'IPSS est constitué de sept questions sur la miction et une question sur la qualité de vie. Chaque question sur la miction se réfère au dernier mois et comporte un score entre 1 et 5, pour un total de 35 points maximum. Un score total entre 0 et 7 indique un patient peu symptomatique, un score entre 8 et 19 indique un patient modérément symptomatique et un score entre 20 et 35 indique un patient avec des symptômes sévères. La question sur la qualité de vie comporte un score entre 1 et 6.

Une méthode ou un ensemble de méthodes sont généralement utilisés pour poser un diagnostic d'HBP chez les hommes en pratique clinique.¹⁷³

Aucune étude faite à partir des banques de données administratives n'a validé les codes diagnostics de la CIM pour l'HBP. En revanche, il n'existe qu'un seul code pour cette maladie, soit le code 600 dans la CIM-9 et le code N40 dans la CIM-10.

1.4.2 Prévalence

La prévalence de l'HBP chez l'homme varie en fonction de plusieurs facteurs. Dans la pratique clinique, la définition de l'HBP repose sur une méthode ou un ensemble de méthodes de détection. En fonction de la ou des méthodes choisies, les critères pour poser le diagnostic varient et occasionnent des fluctuations dans l'estimation de la prévalence de l'HBP. Outre la détection de la maladie, la plupart des études suggèrent une corrélation entre la prévalence de l'HBP ou de ses symptômes avec l'âge.^{31,40-42} Parmi la multitude d'hypothèses suggérées dans la littérature, les changements hormonaux associés avec le vieillissement, plus précisément de la concentration sanguine de dihydrotestostérone chez l'homme, expliqueraient l'initiation et la promotion du processus prolifératif cellulaire à l'origine de l'augmentation non cancéreuse du volume de la prostate.¹⁷⁴ Les hommes obèses ou atteints de diabète seraient davantage à risque d'HBP.^{40,180-182}

1.4.2.1 Population générale

Dans la population générale, 20,8% des hommes de 30 ans ou plus vivant aux États-Unis souffraient de l'HBP en 2015.¹⁸⁰ Une méta-analyse effectuée à partir d'études observationnelles chez des Chinois de 40 ans ou plus montre que la prévalence de cette maladie était de 36,6% entre 1989 et 2014.¹⁸³ La prévalence était de 2,9% chez les Chinois âgés de 40 à 49 ans, de 29,0% chez les Chinois âgés de 50 à 59 ans, de 44,7% chez les Chinois âgés de 60 à 69 ans, de 58,1% chez les Chinois âgés de 70 à 79 ans et de 69,2% chez les Chinois âgés de 80 ans ou plus.¹⁸³ De manière similaire, une revue de la littérature d'études menées au Royaume-Uni principalement rapporte que 3,5% des hommes âgés entre 45 et 49 ans et que plus de 30% des hommes âgés de 85 ans ou plus auraient des symptômes qui suggèrent la présence d'une HBP.¹⁸⁴ Par contre, ces études ne considèrent pas la méthode de diagnostic de la maladie.

La prévalence de l'HBP se situe entre 14,0% et 56,0% chez les hommes de 40 ans ou plus dans les études qui rapportent la façon dont le diagnostic est fait. Cette estimation augmente

toujours avec l'âge. Comme montré dans le tableau qui suit, la prévalence de l'HBP ne semble pas être très affectée par les critères diagnostiques.

Tableau VIII. Prévalence de l'hyperplasie bénigne de la prostate dans la population générale d'hommes, en fonction des critères diagnostiques.

Pays ^{référence}	Année de publication	Âge (années)	Toucher rectal ou imagerie	Débit urinaire	Symptômes	Prévalence (%)
Danemark ³²	1986	≥ 50		< 15 ml/s		17,0
Royaume-Uni ³³	1991	≥ 40	> 20 cm ³	< 15 ml/s		25,3
		40-49	> 20 cm ³	< 15 ml/s		13,8
		60-69	> 20 cm ³	< 15 ml/s		43,0
Canada ³⁴	1994	≥ 50			CSI > 7 ¹	23,0
		50-59			CSI > 7 ¹	15,0
		60-69			CSI > 7 ¹	27,0
		≥ 70			CSI > 7 ¹	31,0
Pays-Bas ³⁵	1995	≥ 55	> 30 cm ³		IPSS > 7	19,0
Royaume-Uni ³⁶	1996	≥ 40			IPSS > 7	18,0
France ³⁶	1996	≥ 50			IPSS > 7	14,0
États-Unis ³⁶	1996	≥ 40			IPSS > 7	38,0
Japon ³⁶	1996	≥ 40			IPSS > 7	56,0
Japon ³⁷	1996	≥ 55	Forme			20,5
Iran ³⁸	2008	≥ 40	> 30 cm ³	< 15 ml/s	IPSS > 7	23,8
		40-49	> 30 cm ³	< 15 ml/s	IPSS > 7	1,2
		50-59	> 30 cm ³	< 15 ml/s	IPSS > 7	18,5
		60-69	> 30 cm ³	< 15 ml/s	IPSS > 7	26,8
		≥ 70	> 30 cm ³	< 15 ml/s	IPSS > 7	36,0
Corée ³⁹	2012	≥ 50	> 30 cm ³		IPSS > 7	21,0
		50-59	> 30 cm ³		IPSS > 7	11,6
		60-69	> 30 cm ³		IPSS > 7	18,1
		70-79	> 30 cm ³		IPSS > 7	30,8
		≥ 80	> 30 cm ³		IPSS > 7	50,8

¹Canadian Symptom Index développé par Norman RW et coll. et basé sur l'IPSS.³⁴

1.4.2.2 Patients atteints de la MPOC

Une étude observationnelle incluant 2 376 hommes atteints de la MPOC, âgés en moyenne de 71 ans et rencontrés dans la pratique clinique a rapporté une prévalence de l'hypertrophie bénigne de la prostate de 20,7% en 2013.¹⁸⁵ Cette étude a identifié l'hypertrophie bénigne de

la prostate à l'aide des dossiers médicaux des patients. L'hypertrophie désigne l'augmentation de la taille des cellules, tandis que l'hyperplasie indique l'augmentation du nombre de cellules. Or, les effets physiologiques sur le système génito-urinaire de l'élargissement de la prostate, causée par une hypertrophie ou une hyperplasie, sont similaires.

1.5 Rétention urinaire aiguë

Cette section traite de la définition et de l'incidence de la RUA.

1.5.1 Définition

La RUA se définit comme l'incapacité soudaine à évacuer durant la miction, résultant dans la plupart des cas en un volume résiduel d'urine dans la vessie.^{43,44} L'étiologie de la RUA n'est pas entièrement connue.⁴³ Il y a cinq catégories de causes de la RUA : obstructives, infectieuses et inflammatoires, pharmacologiques, neurologiques et autres.⁴³ Les causes obstructives peuvent être d'origine intrinsèque (c.-à-d. provenant du système génito-urinaire) ou extrinsèque. La cause obstructive intrinsèque la plus commune est l'HBP.^{43,44} Les causes infectieuses et inflammatoires incluent, entre autres, la prostatite aiguë, l'urétrite aiguë, les lésions vulvovaginales et la vulvovaginite.⁴³ La prise d'un médicament avec des propriétés anticholinergiques, sympathomimétiques ou anti-inflammatoires non stéroïdiennes sont des exemples de causes pharmacologiques de la RUA.^{43,186} Les causes neurologiques comprennent des lésions au niveau des systèmes nerveux sympathique et parasympathique, du cerveau et de la moelle épinière.⁴³ Un traumatisme, une complication postopératoire et une grossesse sont des exemples d'autres causes de la RUA.⁴³ Chez les hommes avec une RUA, le taux de mortalité serait deux fois plus élevé en comparaison aux hommes dans la population générale.¹⁸⁷

Le risque de RUA est plus important suite à la prise d'un médicament avec des propriétés anticholinergiques.^{43,186} En effet, une étude rétrospective de cohorte menée au Royaume-Uni a démontré que les patients qui utilisent un médicament anticholinergique oral ont un risque huit fois plus important dans les 30 premiers jours de souffrir d'une RUA que les patients qui n'en utilisent pas (RR 8,3 IC 95% 4,8 à 14,2).¹⁸⁸ Le risque diminue à deux fois si la prise est de plus de 30 jours (RR 2,0 IC 95% 1,2 à 3,1).¹⁸⁸ Une étude prospective aux États-Unis a démontré que le risque de RUA est trois fois plus élevé chez les hommes utilisant un médicament anticholinergique en comparaison aux hommes qui n'en utilisent pas (OR 3,3 IC 95% 1,1 à 9,3).⁵³ Dans une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de Canadiens atteints de la MPOC, les hommes qui utilisent un anticholinergique inhalé montrent un risque plus élevé de RUA comparativement aux hommes n'utilisant pas un anticholinergique inhalé (OR 1,4 IC 95% 1,3 à 1,5).¹⁸⁹ Une seconde étude cas-témoin nichée dans une cohorte de patients Néerlandais MPOC a montré que l'augmentation du risque de RUA n'était pas significative

chez les patients traités avec le tiotropium comparativement aux patients n'étant pas traités avec un anticholinergique inhalé (OR 1,6 IC 95% 0,8 à 3,0).¹⁹⁰ Une méta-analyse de dix-neuf essais cliniques randomisés contrôlés a rapporté que les patients traités avec le tiotropium sont onze fois plus à risque de RUA que les patients prenant le placebo (RR 10,9 IC 95% 1,3 à 94,9).¹⁸ Or, une autre méta-analyse de neuf essais cliniques randomisés contrôlés a rapporté que l'augmentation du risque de RUA est non significative chez les patients traités avec le tiotropium comparativement au placebo (OR 2,5 IC 95% 0,5 à 14,0).¹⁹¹

Dans la littérature, l'identification des cas de RUA s'effectue à l'aide d'une entrevue ou d'un questionnaire auto-rapporté. Puisque la RUA est un des symptômes touchant les voies urinaires inférieures associés à l'HBP, le questionnaire IPSS et ses variantes (e.g. *American Urological Association Symptom Index* (AUASI), CSI, etc.) sont fréquemment administrés pour identifier les patients avec une RUA. Dans les études menées à l'aide de banques de données administratives, les codes de la CIM-9 788.2 et de la CIM-10 R33 permettent l'identification des patients souffrant de la rétention urinaire. Par contre, aucune étude n'a examiné la sensibilité et la spécificité de ces codes.

1.5.2 Incidence

Le principal facteur qui influence l'incidence de la RUA est le sexe. Puisque l'HBP est le facteur le plus commun de RUA, les femmes sont moins à risque de cet événement. Chez l'homme, le blocage du col de la vessie par une prostate élargie empêche la miction complète et sans douleur. Chez la femme, la RUA peut survenir suite à la grossesse, plus particulièrement avec l'administration d'une analgésie épidurale.¹⁸⁶ Bien que les femmes enceintes représentent seulement 1% de la population générale, l'incidence de la RUA postpartum se situe entre 0,2 et 17,9 cas par 100 accouchements.^{192,193}

1.5.3.1 Population générale

Dans la population générale, l'incidence de la RUA se situe entre 0,2 et 12,8 cas par 100 hommes par année et est de 7 cas par 100 000 femmes par année.

Tableau IX. Incidence de la rétention urinaire aiguë

Auteur ^{référence}	Année de publication	Sexe	n	Cas	Personnes-années	Incidence par 100 personnes-années
Birkhoff et coll. ⁴⁵	1976	H	26	10	78	12,8
Hunter et coll. ⁴⁶	1996	H	2002	102	2002	5,1
Barry et coll. ⁴⁷	1997	H	500	40	2000	2,0
McConnell et coll. ⁴⁸	1998	H	1376	99	5504	1,8
Craigen et coll. ⁴⁹	1969	H	nd	nd	nd	1,5
Andersen et coll. ⁵⁰	1997	H	2109	57	4218	1,4
Wasson et coll. ⁵¹	1995	H	276	8	828	1,0
Jacobsen et coll. ⁵²	1997	H	2115	57	8460	0,7
Meigs et coll. ⁵³	1999	H	6100	82	18300	0,5
Ball et coll. ⁵⁴	1981	H	107	2	535	0,4
Cathcart et coll. ⁵⁵	2006	H	nd	nd	nd	0,3
Temml et coll. ⁵⁶	2003	H	456	7	2280	0,3
Verhamme et coll. ⁵⁷	2005	H	56958	344	15948	0,2
Klarskov et coll. ⁵⁸	1987	F	nd	nd	nd	0,007

1.5.3.2 Patients atteints de la MPOC

Une étude observationnelle européenne estime que l'incidence de la RUA est de 0,1 cas par 100 personnes-années chez les patients MPOC nouvellement traités avec un ACLA. Dans les essais cliniques randomisés contrôlés, l'incidence chez ces patients est inférieure à 3,0% indépendamment de la durée de l'étude et de la molécule d'ACLA. Deux analyses combinées d'essais cliniques randomisés contrôlés rapportent que l'incidence de la RUA toutes sévérités confondues varie entre 0,4 et 0,8 cas par 100 personnes-années, tandis que l'incidence de la RUA sévère se situe entre 0,1 et 0,2 cas par 100 personnes-années chez les patients MPOC nouvellement traités avec un ACLA.

Tableau X. Incidence de la rétention urinaire aiguë chez les patients MPOC nouvellement traités avec un ACLA

Auteur ^{référence}	Année de publication	ACLA	n	Cas	Personnes-années	Incidence par 100 personnes-années ¹
Études observationnelles						
Flezar et coll. ⁵⁹	2013	Tio	4 852	2	2426	0,1
Essais cliniques randomisés contrôlés						
D'Urzo et coll. ¹⁹⁴	2011	Gly	822	nd	nd	< 3,0% sur 6 mois
Kerwin et coll. ¹⁹⁵	2012	Gly	525	nd	nd	< 3,0% sur 1 an
Novartis ¹⁵	2015	Gly	1 075	nd	nd	< 1,0% sur 6 mois
Boehringer Ingelheim ¹⁴	2012	Tio	9 647	nd	nd	< 1,0% sur 4 ans
Kerwin et coll. ¹⁹⁵	2012	Tio	267	nd	nd	< 3,0% sur 1 an
Analyses combinées d'essais cliniques randomisés contrôlés						
Kesten et coll. ¹⁸	2006	Tio	3 521	13	1 675	0,8 (toutes sévérités)
			4 435	3	2 171	0,1 (sévere)
Kesten et coll. ¹⁹⁶	2009	Tio	9 149	48	12 632	0,4 (toutes sévérités)
			9 149	19	12 632	0,2 (sévere)

¹Sauf si autrement précisé

1.6 Adhésion

1.6.1 Définition

La définition théorique de l'adhésion a évolué au cours des dernières années. Selon l'*International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), l'adhésion se définit comme le degré de conformité du patient à la posologie prescrite d'un médicament.¹⁹⁷ L'OMS suggère plutôt que l'adhésion est la concordance entre le comportement du patient lors de la prise du médicament et les recommandations de traitement convenues avec le médecin prescripteur.⁶⁰ L'observance ou la compliance sont des termes qui ont été utilisés pour désigner la prise des médicaments par le patient. Or, l'utilisation de ces termes a fortement diminué au cours des dernières années, puisqu'ils supposent le suivi passif des recommandations du médecin prescripteur par le patient plutôt qu'une participation active du patient dans son traitement.

1.6.2 Méthodes de mesure

L'adhésion peut se mesurer à l'aide de méthodes directes et de méthodes indirectes.⁶⁰ À ce jour, il n'y a pas d'étalon d'or pour mesurer l'adhésion aux médicaments.⁶⁰

1.6.2.1 Méthodes directes

Les méthodes directes incluent la mesure physiologique d'un métabolite ou d'un biomarqueur et la mesure observée par un enquêteur.^{60,198} La mesure physiologique d'un métabolite ou d'un biomarqueur permet la mesure directe du médicament dans le corps humain. La mesure de la concentration du médicament peut s'effectuer dans un fluide corporel comme le sang ou l'urine, par exemple. Cette méthode de mesure suppose que le métabolisme du médicament est le même pour tous les patients.^{60,198}

La mesure observée par un enquêteur assure la prise du médicament par le patient. Par une observation visuelle, l'enquêteur garantit que le médicament a été pris par le patient.^{60,198}

Les méthodes directes sont des méthodes de mesure de l'adhésion très objectives, mais celles-ci ne s'appliquent pas facilement au quotidien ou sur de grands échantillons, sont invasives et sont coûteuses. L'utilisation de ces méthodes est peu fréquente en dehors des essais cliniques.^{60,198}

1.6.2.2 Méthodes indirectes

Les méthodes indirectes incluent la mesure rapportée par le patient, la mesure acquise par un système de surveillance électronique, la mesure du décompte des médicaments et la mesure du nombre de renouvellements d'ordonnances.^{60,198}

La mesure rapportée par le patient permet l'obtention de données sur l'adhésion à l'aide d'un journal de bord, d'une entrevue avec le patient ou d'un questionnaire.¹⁹⁸ Il existe quelques questionnaires standardisés et validés pour la mesure de l'adhésion. Le *Medication Adherence Questionnaire* (MAQ), le *8-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) et le *Brief Medication Questionnaire* sont les exemples les plus connus et utilisés dans la littérature.¹⁹⁸ Le MAQ, aussi connu sous le nom du *4-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-4) ou *Morisky Scale*, est le questionnaire le plus rapide d'administration qui identifie les barrières à l'adhésion au médicament.¹⁹⁹ Lors de sa validation, le MAQ a démontré une sensibilité de 81% et une spécificité de 44% pour la prédiction du contrôle de l'hypertension décrit dans le dossier médical.²⁰⁰ Le MMAS-8 est basé sur le MAQ et évalue le comportement lors de la prise du médicament.²⁰¹ Pour la prédiction du contrôle de l'hypertension décrit dans le dossier médical, le MMAS-8 a montré une meilleure sensibilité (93% vs. 81%) et une meilleure spécificité (53% vs. 44%) lors de sa validation que le MAQ.²⁰² Le *Brief Medication Questionnaire* interroge le patient sur sa prise du médicament dans la dernière semaine.²⁰³ Ce questionnaire est particulièrement populaire auprès des professionnels de la santé, mais il n'a pas été validé.²⁰³ La mesure rapportée par le patient est la méthode de mesure la plus simple et la moins coûteuse de l'adhésion. En contrepartie, il s'agit d'une mesure subjective, sujette au biais de rappel et au biais d'acceptabilité sociale.²⁰⁴⁻²⁰⁶

Un système de surveillance électronique assure une mesure détaillée de la prise du médicament. Ce système est généralement intégré à l'emballage du médicament. Les *Microelectromechanical Systems* (MEMS) sont les appareils de surveillance électronique de la prise du médicament les plus répandus.^{203,207,208} Le principe de ce système repose sur l'enregistrement de la date et de l'heure de l'ouverture de l'emballage du médicament à l'aide d'un microprocesseur. En contrepartie, l'appareil rend l'emballage plus volumineux et l'ouverture de celui-ci sans la prise d'un médicament peut mener à la surestimation de l'adhésion. De plus, ce système de surveillance peut occasionner de l'anxiété et du stress aux patients. La mesure acquise par un système de surveillance électronique est objective et précise, mais elle est coûteuse, intrusive et manipulable par le patient.^{203,207,208}

La mesure du décompte des médicaments se base sur le nombre de comprimés restants entre deux visites médicales.^{207,209} À la visite initiale, le pharmacien remplit le contenant avec une quantité suffisante de médicaments jusqu'à la visite suivante. Puis, le pharmacien décompte la quantité restante de médicaments dans le contenant à la visite finale.^{207,209} Cette méthode de mesure ne permet pas de confirmer que le médicament est pris adéquatement et, contrairement aux MEMS, de caractériser l'adhésion dans le temps. De surcroît, cette méthode est sensible au *pill dumping* par le patient. La mesure du décompte des médicaments est une méthode de mesure de l'adhésion qui est objective, simple et peu coûteuse.^{207,209}

Finalement, la mesure du nombre de renouvellements d'ordonnances est la méthode utilisée de mesure de l'adhésion dans les études menées dans des banques de données administratives. Cette méthode de mesure repose sur la séquence temporelle de renouvellement d'ordonnances enregistrées dans une banque de données administratives pour une durée spécifique. Cette méthode est objective, peu coûteuse, applicable à un grand nombre de patients et peut être utilisée pour mesurer l'adhésion sur une longue période de temps. La principale faiblesse de cette méthode est qu'il n'est pas possible de confirmer la prise du médicament par le patient. De plus, la plupart des banques de données administratives ne compilent pas de routine la posologie qui accompagne la prescription. Les deux méthodes de mesure de l'adhésion basées sur les renouvellements d'ordonnances les plus utilisées sont le *Medication Possession Ratio* (MPR) et le *Proportion of Days Covered* (PDC).

$$MPR = \frac{\text{Nombre de jours avec le médicament}}{\text{Nombre de jours de suivi}}$$

$$PDC = \frac{\text{Nombre de jours où le médicament est disponible}}{\text{Nombre de jours de suivi}}$$

Il existe des différences conceptuelles entre le MPR et le PDC. Le MPR estime l'adhésion au médicament en fonction du nombre de jours où le patient est en possession du médicament selon la banque de données. Pour se faire, le numérateur du MPR résulte de l'addition de toutes les durées des ordonnances renouvelées durant la période totale de suivi. Le PDC estime l'adhésion au médicament en fonction du nombre de jours où le médicament est théoriquement disponible pour le patient. Le numérateur du PDC est la somme de tous les jours où le médicament est disponible durant la période totale de suivi.

Dans le cas d'une monothérapie, l'estimation de l'adhésion avec le MPR ou avec le PDC sera la même. En contrepartie, dans le cas d'une thérapie incluant plus d'un médicament (p. ex.

bithérapie, trithérapie, etc.), l'estimation variera entre le PDC et le MPR. En règle générale, le MPR surestime l'adhésion au médicament dans ces situations.

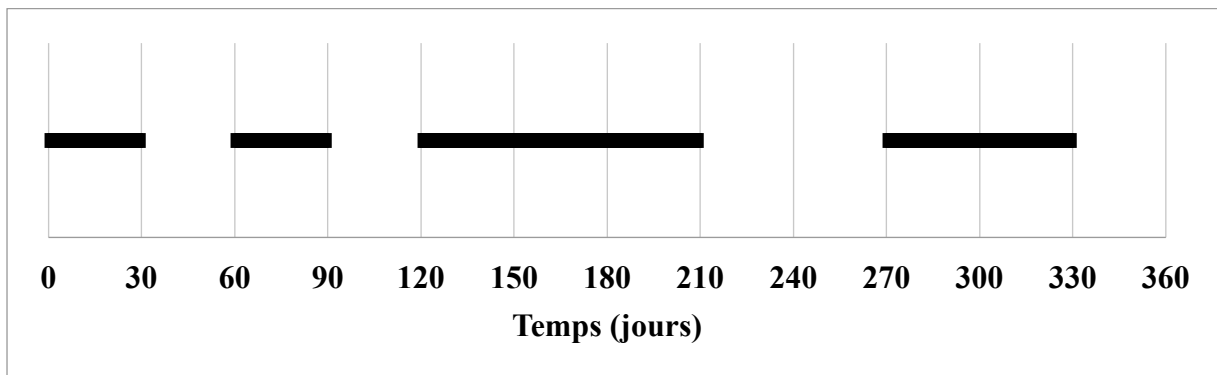
1.6.3 Exemples pratiques

Deux exemples pratiques permettront de décrire plus en détail les différences entre le MPR et le PDC.

1.6.3.1 Exemple 1

Considérons un patient MPOC avec une sévérité GOLD grade 2, groupe A et qui prend un ACLA en première intention. Sa séquence de renouvellements d'ordonnances sur un an (approximé à 360 jours) est schématisée à la Figure 3. Les bandes noires représentent les jours pour lesquels l'ordonnance a été renouvelée.

Figure 3. Séquence de renouvellements d'ordonnances d'un patient sur un an (1/2)



En fonction de la Figure 1, l'adhésion sera estimée de la manière suivante :

$$MPR = \frac{30 + 30 + 90 + 60}{360} = 58\%$$

$$PDC = \frac{30 + 30 + 90 + 60}{360} = 58\%$$

Dans cet exemple, l'estimation de l'adhésion du patient est de 58% pour le MPR et pour le PDC. En effet, lorsque l'adhésion à un seul médicament est calculée, l'estimation sera toujours la même entre le MPR et le PDC.

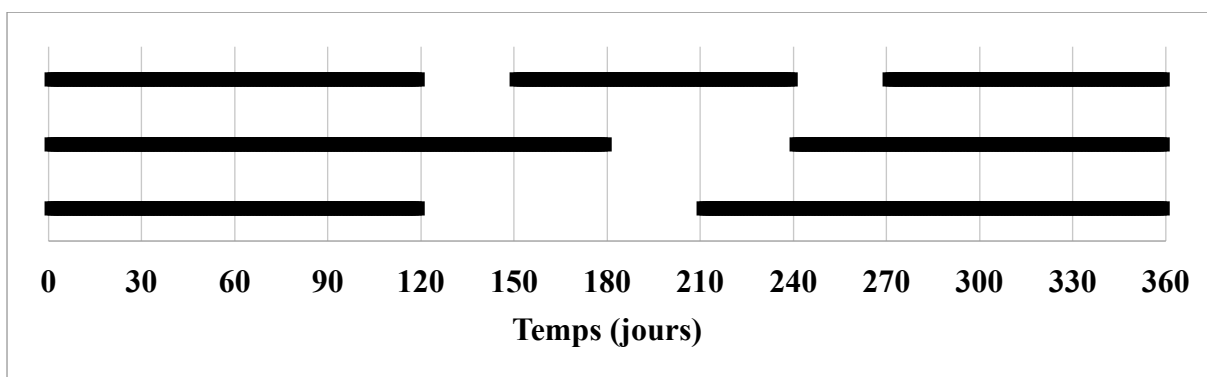
Un seuil de 80% est fréquemment utilisé pour distinguer les patients adhérents des patients non-adhérents. Bien qu'il s'agisse d'un seuil arbitraire établi dans le cadre des maladies cardiovasculaires, ce seuil persiste dans les études sur l'adhésion au médicament jusqu'à ce

jour.²¹⁰ Dans l'exemple, le patient ne serait pas adhérent à l'ACLA puisque 58% est inférieur à 80%.

1.6.3.2 Exemple 2

Considérons un patient MPOC de sévérité GOLD grade 3, groupe D et qui prend un ACLA, un BALA et un CSI. Le bénéfice maximal des médicaments pour la MPOC à une telle sévérité est obtenu lorsque les trois médicaments sont pris simultanément. La séquence de renouvellements des trois ordonnances sur un an est schématisée dans la Figure 4. Pour une ligne horizontale donnée, les bandes noires représentent les jours pour lesquels l'ordonnance a été renouvelée.

Figure 4. Séquence de renouvellements d'ordonnances d'un patient sur un an (2/2)



En fonction de la Figure 2, l'adhésion sera estimée de la manière suivante :

$$MPR_{trithérapie} = \frac{(300 + 300 + 270)/3}{360} = 81\%$$

$$PDC_{trithérapie} = \frac{120 + 90}{360} = 58\%$$

L'estimation de l'adhésion à la trithérapie est de 81% avec le MPR et de 58% avec le PDC. Cette différence s'explique puisqu'au numérateur, le MPR considère la somme des durées des ordonnances renouvelées durant la période totale de suivi pour chacun des médicaments individuellement, tandis que le PDC compte au numérateur que tous les jours où les trois médicaments sont disponibles. Au niveau du dénominateur, les deux méthodes de mesure considèrent la totalité de la période de suivi, soit 360 jours.

Le patient serait considéré comme adhérent à la trithérapie au seuil de 80% si l'estimation de l'adhésion est obtenue avec le MPR. À l'opposé, le patient ne serait pas considéré comme adhérent à la trithérapie au seuil de 80% si l'estimation est obtenue avec le PDC.

1.6.4 Adhésion aux ACLA

À l'aide du MPR, deux études des États-Unis rapportent qu'entre 20% et 40% de 4 583 nouveaux utilisateurs prennent plus de 80% de la dose prescrite d'ACLA dans la première année de traitement.^{61,62} Ces deux études ont déterminé que l'adhésion moyenne aux ACLA, estimée par le MPR, se situe entre 38% et 65% après la première année de traitement.^{61,62} De la même manière, l'adhésion moyenne aux ACLA a été estimée à 59% au cours des deux premières années de traitement chez 3 022 nouveaux utilisateurs.⁶¹

À l'aide du PDC, une étude chez 3 678 nouveaux utilisateurs américains et une étude chez 1 028 nouveaux utilisateurs néerlandais montrent que l'adhésion aux ACLA diminue avec le temps, soit de 68% à 82% au cours des trois premiers mois, de 53% à 62% au cours des six premiers mois et de 47% à 50% au cours des neuf premiers mois.^{211,212} Au cours de la première année de traitement, quatre études rapportent que l'adhésion aux ACLA varie entre 39% et 88% chez des nouveaux utilisateurs Canadiens, Néerlandais et Américains.^{61,211-213} Une des deux études menées aux États-Unis a montré que l'adhésion aux ACLA au cours des deux premières années de traitement est de 33%.⁶¹

Aucune étude n'a examiné l'adhésion aux ACLA sur plus d'un épisode de traitement.

1.7 Persistance

1.7.1 Définition

Selon l'ISPOR, la persistance se définit comme l'action de poursuivre le traitement de manière continue pendant une période de temps.¹⁹⁷ La persistance est un concept qui est populaire dans les études menées avec des banques de données administratives. Ceci étant dit, plusieurs études dans la littérature confondent les concepts d'adhésion et de persistance.¹⁹⁷ L'adhésion décrit la prise, tandis que la persistance concerne le maintien du médicament dans le temps. Dans ce sens, un patient peut être considéré comme persistant alors qu'il n'est pas adhérent au médicament.

1.7.2 Méthodes de mesure

Il existe peu de méthodes de mesure de la persistance dans la littérature. La méthode de mesure de la persistance la plus répandue dans les études menées avec des banques de données administratives nécessite la spécification *a priori* d'une période de grâce. Cette période est le nombre de jours maximal alloué au patient suite au service de son ordonnance pour qu'il la renouvelle. Si le patient ne renouvelle pas son ordonnance à l'intérieur de cette période de temps, il est considéré comme non persistant, c'est-à-dire que l'on considère que le traitement a été interrompu. Les périodes de grâces les plus fréquemment utilisées sont 30, 60 et 90 jours. La période de grâce peut débuter soit après la date de service de l'ordonnance ou soit après la date prévue du renouvellement de l'ordonnance, mais cette information n'est pas fréquemment spécifiée dans les articles scientifiques. Ensuite, la persistance est estimée par une analyse de survie. L'évènement d'intérêt dans l'analyse est la non-persistance. Une courbe de survie permet de visualiser la censure et les évènements à tous les jours durant la durée spécifique de l'estimation de la persistance. La proportion de patients qui persistent après une durée spécifique de temps est rapportée en pourcentage.

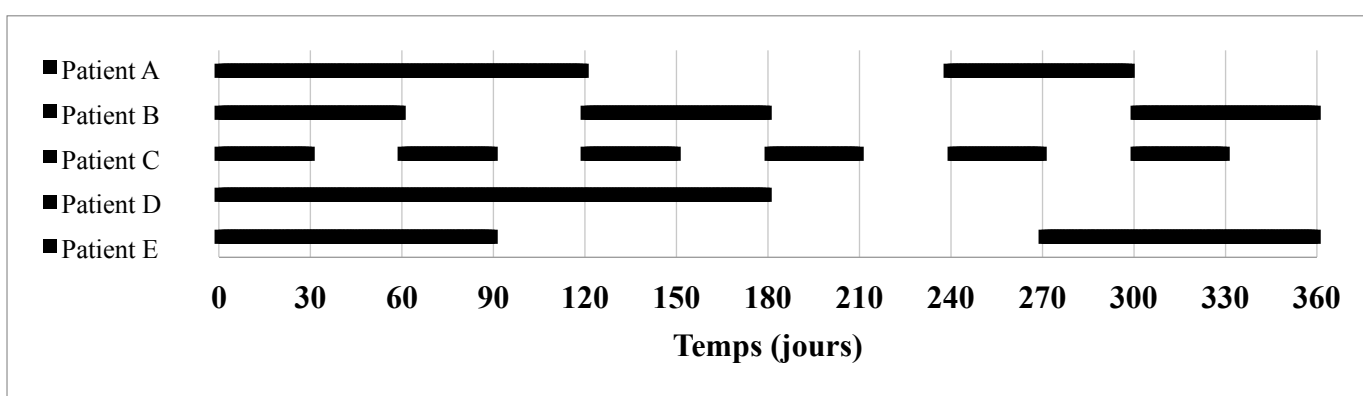
1.7.3 Exemples pratiques

Les deux exemples pratiques qui suivent facilitent la compréhension de l'estimation de la persistance par les renouvellements d'ordonnances. L'adhésion est fixée à 50% pour tous les patients dans le premier exemple, tandis que l'adhésion varie pour tous les patients dans le deuxième exemple.

1.7.3.1 Exemple 1

Considérons cinq patients MPOC avec une sévérité GOLD grade 3, groupe B (une ligne horizontale par patient ; de haut en bas : A, B, C, D et E) qui renouvellent chacun leur ACLA sur une période d'un an (approximé à 360 jours). Pour cet exemple, l'adhésion a été fixée à 50% pour tous les patients. La séquence des renouvellements d'ordonnances est schématisée dans la Figure 5. Pour une ligne horizontale donnée (c.-à-d. un patient), les bandes noires représentent les jours pour lesquels l'ACLA a été renouvelée.

Figure 5. Séquence de renouvellements d'ordonnances de cinq patients sur un an (1/2)

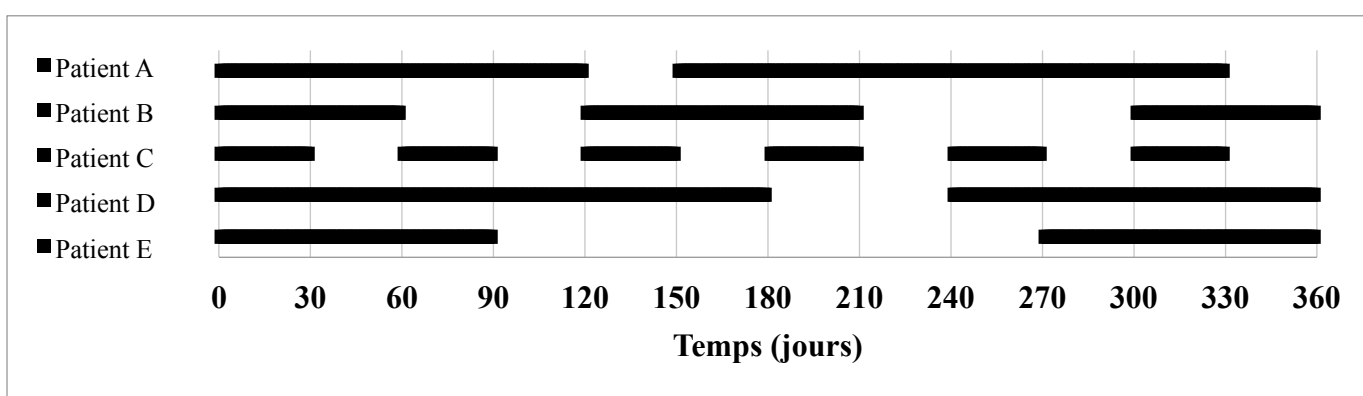


Un patient persistant renouvellera son ordonnance à la pharmacie dans un intervalle de temps inférieure ou égale à la durée de la période de grâce. Dans cet exemple, la période de grâce débute à la date prévue de renouvellement de l'ordonnance, c'est-à-dire au dernier jour où l'ordonnance a été renouvelée, soit la date de service de l'ordonnance plus la durée de l'ordonnance. Avec une période de grâce d'une durée de 30 jours, 60 jours ou 90 jours, les patients A, B, D et E ne sont pas persistants à un an.

1.7.3.2 Exemple 2

Considérons cinq patients MPOC avec une sévérité GOLD grade 3, groupe B (une ligne horizontale par patient ; de haut en bas : A, B, C, D et E) qui renouvellent chacun leur ACLA sur une période d'un an. Pour cet exemple, l'adhésion varie d'un patient à l'autre. La séquence des renouvellements d'ordonnances est schématisée dans la Figure 6. Pour une ligne horizontale donnée (c.-à-d. un patient), les bandes noires représentent les jours pour lesquels l'ordonnance a été renouvelée.

Figure 6. Séquence de renouvellements d'ordonnances de cinq patients sur un an (2/2)



Comme au premier exemple, la période de grâce débute à la date prévue de renouvellement de l'ordonnance. Avec une période de grâce de 30 jours, les patients B, D et E ne sont pas persistants à un an. Avec une période de grâce de 60 jours, les patients B et E ne sont pas persistants à un an. Avec une période de grâce de 90 jours, le patient E n'est pas persistant à un an.

1.7.4 Persistance aux ACLA

Avec une période de grâce de 30 jours, la persistance aux ACLA se situe entre 45% et 64% après la première année de traitement selon une étude canadienne et une étude française chez des nouveaux utilisateurs d'ACLA.^{214,215}

Avec une période de grâce de 60 jours, 36% des 1 036 nouveaux utilisateurs canadiens persistent à leur ACLA après six mois.²¹³ De manière similaire, entre 22% et 27% des Canadiens, Américains et Néerlandais persistent à leur ACLA après la première année.^{62,213,216} La persistance chute à 24% après les dix-huit premiers mois de traitement, à 14% après les deux premières années de traitement et à 8% après les trois premières années de traitement chez 1 036 Canadiens et 2 201 Néerlandais.^{213,216}

Aucune étude n'a examiné la persistance sur plus d'un épisode de traitement avec un ACLA et aucune étude n'a rapporté de mesure de la persistance aux ACLA avec une période de grâce de 90 jours à partir de la date de renouvellement de l'ordonnance.

Chapitre 2 : Objectifs

Ce chapitre du mémoire détaille les objectifs de ce projet de recherche.

2.1 Hypothèses

- (1) La prévalence de la polypharmacie, de l'IRC et de l'HBP est élevée chez les patients MPOC qui débutent un ACLA
- (2) Chez les patients MPOC qui débutent un ACLA, la polypharmacie, l'IRC et l'HBP augmentent le risque de la RUA et une proportion non-négligeable de patients nécessiteraient un suivi étroit pour minimiser le risque de la RUA
- (3) L'adhésion et la persistance aux ACLA chez les patients MPOC sont faibles et diminuent avec le temps et les épisodes de traitement

2.2 Objectifs

Deux articles scientifiques ont été publiés à partir des résultats des objectifs du projet de recherche.

2.2.1 Premier article

Polypharmacy, Chronic Kidney Disease and Benign Prostatic Hyperplasia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with Long-acting Anticholinergics

- (1) Estimer la prévalence de la polypharmacie, de l'IRC et de l'HBP chez des patients atteints de la MPOC nouvellement traités avec un ACLA
- (2) Estimer l'incidence de la RUA et l'impact de la polypharmacie, l'IRC et l'HBP sur l'incidence de la RUA chez des patients atteints de la MPOC nouvellement traités avec un ACLA

2.2.2 Deuxième article

Adherence and Persistence to Long-Acting Anticholinergics Treatment Episodes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

- (1) Estimer l'adhésion et la persistance aux ACLA après des épisodes de traitement chez des patients atteints de la MPOC

(2) Estimer la probabilité d'initier un deuxième épisode de traitement avec un ACLA dans les cinq années suivant la fin d'un premier épisode de traitement chez des patients atteints de la MPOC

Chapitre 3 : Méthodes

La méthode utilisée pour répondre à chacun des objectifs de ce projet de recherche sera décrite dans ce chapitre. Les informations pertinentes, incluant celles n'ayant pas pu être transmises dans les articles scientifiques, faute d'espace, y figurent. Lorsque nécessaire, une distinction sera effectuée pour mettre en évidence les méthodes spécifiques à chacun des articles scientifiques.

3.1 Sources de données

Deux sources de données ont été utilisées pour la réalisation de ce projet de recherche : la banque de données administratives de la RAMQ et la banque de données de MED-ECHO. Ces deux banques de données ont été appariées pour permettre la reconstruction d'une cohorte de patients MPOC nouvellement traités avec un ACLA et pour répondre aux objectifs spécifiques de l'étude. Les banques de données de la RAMQ et de MED-ECHO classifient les actes médicaux l'aide des codes diagnostics de la CIM.

La CIM est publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis l'année 1900 et est mondialement reconnue pour l'enregistrement des causes de morbidité et de mortalité dans le domaine de la santé. Dans les dernières années, la neuvième révision de la CIM (CIM-9) a cédé sa place à la dixième révision de la classification (CIM-10), mais les études utilisent généralement les deux révisions lorsque la période de suivi chevauche cette transition. Malgré que les banques de données administratives incluent souvent la CIM, des erreurs de codification peuvent être introduites par l'homme.

3.1.1 Banque de données administratives de la RAMQ

Relevant du ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec, la RAMQ administre les régimes publics d'assurance maladie et médicaments du Québec. La RAMQ informe la population, gère l'admissibilité des personnes, rémunère les professionnels de la santé du Québec et assure une circulation sécuritaire de l'information. Dans le plus grand respect de la protection des renseignements personnels, la RAMQ rend accessible sa banque de données aux chercheurs. Cette banque de données contient trois fichiers principaux, soit le fichier des services médicaux, le fichier des médicaments et le fichier des bénéficiaires.

Le fichier des services médicaux contient l'information relative aux procédures médicales qui sont effectuées dans les cliniques, les urgences et les hôpitaux par les médecins

omnipraticiens ou spécialistes rémunérés à l'acte pour tous les résidents du Québec (c.-à-d. 8,3 millions de résidents). Ce fichier collige, entre autres, la date de la procédure médicale, l'endroit où la procédure a été dispensée, le code diagnostic associé à la procédure (CIM-9 seulement), la procédure médicale effectuée, le coût de la procédure médicale ainsi que la spécialité et le numéro d'identification du médecin qui a effectué la procédure médicale.

Le fichier des médicaments contient les données sur les médicaments prescrits et servis en pharmacie communautaire aux résidents du Québec couverts par le régime public d'assurance médicaments (c.-à-d. 3,5 millions de résidents, incluant 90% des personnes de 65 ans ou plus, 30% des personnes de 65 ans ou moins qui ne reçoivent pas d'assistance sociale et toutes les personnes qui reçoivent de l'assistance sociale).²¹⁷ Le fichier des médicaments inclut le nom, la dose, le format, le coût et la quantité de médicaments servie, la date et la durée de la prescription ainsi que la spécialité et le numéro d'identification du médecin qui a prescrit le médicament.

Le fichier des bénéficiaires contient la date de naissance, la date de décès (si applicable), le lieu de résidence et les dates de couverture par le régime public d'assurance médicaments de tous les résidents du Québec.

La banque de données administratives de la RAMQ a été examinée en termes de sa précision et de sa complétude pour la recherche pharmacoépidémiologique.²¹⁸ Cette banque de données représenterait l'un des meilleurs moyens pour évaluer la prise des médicaments prescrits par les Québécois, avec une précision de 69,1% pour la quantité de médicaments servie et de 71,2% pour la durée de la prescription.²¹⁸

3.1.2 Banque de données de MED-ECHO

Géré par la direction générale de la coordination réseau et ministérielle du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, MED-ECHO sert à évaluer les besoins et la consommation des services, en plus de répondre aux besoins de planification, d'organisation et d'évaluation des services rendus dans les centres hospitaliers du Québec. Pour ce faire, la banque de données de MED-ECHO collige les données sur les hospitalisations de courte durée dans les hôpitaux du Québec de tous les résidents du Québec. Cette banque de données inclut la date d'admission, les codes diagnostiques (CIM-9 avant le 31 mars 2006 et CIM-10 depuis le 1er avril 2006), la durée de l'hospitalisation et les interventions médicales effectuées durant l'hospitalisation.

3.2 Devis de l'étude

Ce projet de recherche est basé sur une étude de cohorte observationnelle rétrospective.

3.2.1 Population cible

Les patients MPOC qui débutent un ACLA.

3.2.2 Population source

Les patients MPOC de 40 ans ou plus qui débutent un ACLA et qui sont couverts par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ.

3.2.3 Critères d'inclusion

Pour être inclus dans la cohorte, les patients devaient satisfaire les critères d'inclusion suivants :

- (1) Avoir au moins un diagnostic d'admission, principal ou secondaire de MPOC (CIM-9 : 491, 492 ou 496 ; CIM-10 J41, J43 ou J44) enregistré dans la banque de données de la RAMQ ou MED-ECHO entre le 1er octobre 2003 et le 31 mars 2014 ;
- (2) Avoir au moins un service pour une ordonnance d'ACLA (tiotropium, glycopyrronium et aclidinium) à la date ou après la date du premier diagnostic de MPOC enregistré entre le 1er octobre 2003 et le 31 mars 2014 (Le premier ACLA, le tiotropium, a été introduit sur le marché le 1er octobre 2003 et l'umeclidinium n'était pas offert durant cette période d'observation). **L'entrée dans la cohorte était définie comme la date du premier service pour une ordonnance d'ACLA chez les patients qui rencontraient les critères d'inclusion (1) et (2) et les trois critères d'inclusion qui suivent ;**
- (3) Être âgé de 40 ans ou plus à la date d'entrée dans la cohorte ;
- (4) Être couvert par le régime public d'assurance médicament de la RAMQ durant l'année précédant l'entrée dans la cohorte ;
- (5) N'avoir eu aucune ordonnance servie d'ACLA durant l'année précédant l'entrée dans la cohorte.

3.2.4 Épisodes de traitement

Un épisode de traitement avec un ACLA est défini comme une période de traitement avec un ACLA et correspond au temps entre le premier service pour une ordonnance d'ACLA et le dernier service avant l'arrêt du traitement. Un maximum de deux épisodes de traitement avec un ACLA a été considéré entre le 1er octobre 2003 et le 31 mars 2014. Pour tous les patients inclus dans la cohorte, le premier épisode de traitement a débuté à l'entrée dans la cohorte. Parmi les patients qui ont arrêté le traitement initié à l'entrée dans la cohorte, ceux qui ont débuté un autre traitement d'ACLA au cours des cinq années suivantes ont été identifiés. Ce nouvel épisode de traitement débute à la date où la nouvelle ordonnance d'ACLA a été servie. L'arrêt du traitement est défini comme aucune ordonnance d'ACLA servie pendant au moins 90 jours (période de grâce) depuis la dernière date de service pour une ordonnance d'ACLA. Il n'est pas possible de déterminer la cause de l'arrêt du traitement. La période de grâce a été sélectionnée en fonction d'analyses préliminaires qui ont déterminé que 99% des prescriptions d'ACLA avaient une durée de 90 jours ou moins.

3.2.5 Suivi de la cohorte et critères de censure

Le suivi de la cohorte s'étend de la date d'entrée dans la cohorte jusqu'à la censure. Les critères de censure étaient la date de décès, la fin de l'étude (31 mars 2014) ou la fin de la couverture par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ. Le décès et la fin de la couverture par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ ont été identifiés à l'aide du fichier des bénéficiaires de la RAMQ. De plus, la survenue d'une issue n'était pas un critère de censure pour les autres issues.

3.3 Issues

Dans le premier article, les facteurs de risque de la RUA, soit la polypharmacie, l'IRC et l'HBP, et la RUA ont été mesurés. Dans le deuxième article, les issues mesurées sont l'adhésion et la persistance. Ces deux issues ont été estimées dans les deux épisodes de traitement.

3.3.1 Polypharmacie

La polypharmacie a été définie comme la prise cumulative de ≥ 5 différentes molécules (c.-à-d. cinquième niveau de la classification ATC), incluant celles pour la MPOC, dans les trois mois précédant l'entrée dans la cohorte. La polypharmacie cumulative consiste en la somme

des différentes molécules prises par un individu durant la période de temps. Cette définition a été utilisée dans deux études observationnelles rétrospectives menées dans des banques de données populationnelles de Suède.^{97,98}

3.3.2 Insuffisance rénale chronique

L'IRC a été identifiée comme une hospitalisation (diagnostic d'admission, principal ou secondaire), une visite à l'urgence ou une visite médicale ambulatoire avec un diagnostic pour l'IRC (CIM-9 403, 404, 582, 583, 585, 586 ou 588 ; CIM-10 I12, I13, N00 à N08, N18 ou N19) enregistré dans la banque de données de la RAMQ ou MED-ECHO dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte. Cette définition a été choisie en fonction de la littérature canadienne sur l'IRC mesurée dans des banques de données administratives, où les codes de la CIM-9 403, 404, 582, 583, 585, 586 et 588 ont montré une sensibilité de 81,8% et une spécificité de 99,6% en comparaison aux dossiers médicaux.¹⁶² Les codes ICD-10 correspondants ont été ajoutés pour appliquer cette définition dans les banques de données de la RAMQ et de MED-ECHO qui utilisent respectivement les codes des neuvième et dixième révisions de la CIM.

3.3.3 Hyperplasie bénigne de la prostate

Chez les hommes, l'HBP a été définie comme une hospitalisation (diagnostic d'admission, principal ou secondaire), une visite à l'urgence ou une visite médicale ambulatoire avec un diagnostic d'HBP (CIM-9 600 ; CIM-10 N40) enregistré dans la banque de données de la RAMQ ou MED-ECHO dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte.

3.3.4 Rétention urinaire aiguë

La RUA a été définie comme une hospitalisation (diagnostic d'admission ou principal) ou une visite à l'urgence pour RUA (CIM-9 788.2 ; CIM-10 R33) dans l'année suivant l'entrée dans la cohorte.

3.3.5 Adhésion aux ACLA

L'adhésion aux ACLA a été estimée à l'aide d'une méthode de mesure indirecte basée sur les renouvellements d'ordonnances. En effet, le PDC a été calculé dans l'année suivant le début d'un épisode de traitement parmi les patients inclus dans la cohorte avec une période de suivi ≥ 90 jours. Cette restriction a été appliquée pour éviter que l'estimation de l'adhésion soit

influencée par des valeurs extrêmes (p. ex. un patient avec une seule journée de suivi qui prend un ACLA pendant cette journée obtiendrait une adhésion parfaite de 100%). Un seuil de PDC $\geq 80\%$ a aussi été utilisé pour identifier les patients adhérents aux ACLA.

3.3.6 Persistance aux ACLA

La persistance aux ACLA a été mesurée dans les cinq années suivant le début d'un épisode de traitement. La période de grâce choisie est de 90 jours à partir de la date de renouvellement de l'ordonnance. Cette durée a été choisie suite à des analyses préliminaires qui ont montré que 99% des ordonnances dans cette cohorte étaient pour une durée de 90 jours ou moins. Les changements d'ACLA n'ont pas été considérés comme de la non-persistance.

3.4 Variables descriptives

La cohorte fut décrite en termes de variables descriptives dans les deux articles scientifiques. Les caractéristiques des patients ont été décrites à l'entrée dans la cohorte avec une moyenne et un écart-type pour les variables continues et une proportion pour les variables catégoriques. Les variables considérées étaient l'âge (≥ 40 à < 65 , ≥ 65 à < 75 et ≥ 75 ans), le sexe, le statut socioéconomique (aucune assistance sociale, supplément garanti du revenu ou aide financière de dernier recours), l'ACLA prescrit (tiotropium, glycopyrronium ou aclidinium), la spécialité du médecin prescripteur (médecine familiale, pneumologie ou autres spécialités) et le lieu de résidence au moment du diagnostic de MPOC (urbain ou rural).

La fréquence et le pourcentage des patients qui ont utilisé un médicament d'entretien pour la MPOC (aucun, BALA, CSI ou CSI et BALA) ou un médicament de secours pour la MPOC (aucun, ACCA, BACA ou ACCA et BACA) dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte ont été rapportés. Dans la même période de temps, la fréquence et le pourcentage des patients avec au moins une hospitalisation pour MPOC (c.-à-d. une hospitalisation associée avec un diagnostic d'admission ou primaire pour MPOC), au moins une visite à l'urgence pour MPOC, au moins une visite médicale ambulatoire pour MPOC, au moins une prescription de CSO de quatorze jours ou moins pour MPOC (servie ≤ 5 jours après une visite médicale pour MPOC), au moins une prescription d'antibiotiques pour MPOC (servie ≤ 5 jours après une visite médicale pour MPOC), au moins une hospitalisation toute cause ou au moins une visite à l'urgence toute cause a été estimée. Dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte, la moyenne et l'écart-type du nombre de visites médicales ambulatoires toutes causes et du score de comorbidité Charlson/Romano ont été rapportés (Voir Annexe I pour les codes diagnostics

de la CIM-9 et de la CIM-10 des comorbidités incluses dans le score).²¹⁹ La raison de fin de suivi (p. ex. décès, fin de l'étude (31 mars 2014) ou fin de la couverture de l'assurance médicament de la RAMQ) et la durée de suivi furent estimées.

Dans le premier article seulement, la moyenne et l'écart-type du nombre de prescriptions pour des médicaments différents et le pourcentage de prescriptions pour des médicaments aux propriétés anticholinergiques ont été calculés.

3.5 Analyses statistiques

Cette section contient les analyses statistiques effectuées dans ce projet de recherche. Le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05 pour tous les tests et toutes les analyses ont été effectuées avec SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, É.-U.).

3.5.2 Polypharmacie

La proportion (%) et son IC à 95% des patients avec polypharmacie ont été rapportés. Cette proportion a été stratifiée par l'âge à l'entrée dans la cohorte (≥ 40 à < 65 , ≥ 65 à < 75 et ≥ 75 ans).

3.5.3 Insuffisance rénale chronique

La proportion (%) et son IC à 95% des patients avec IRC ont été rapportés. Cette proportion a été stratifiée par l'âge à l'entrée dans la cohorte (≥ 40 à < 65 , ≥ 65 à < 75 et ≥ 75 ans).

3.5.4 Hyperplasie bénigne de la prostate

La proportion (%) et son IC à 95% des hommes avec HBP ont été rapportés. Cette proportion a été stratifiée par l'âge à l'entrée dans la cohorte (≥ 40 à < 65 , ≥ 65 à < 75 et ≥ 75 ans).

3.5.5 Rétention urinaire aiguë

Le taux par 100 personnes-années et son IC à 95% de RUA dans la cohorte ont été rapportés. Ce taux a été stratifié en fonction de l'âge à l'entrée dans la cohorte (≥ 40 à < 65 , ≥ 65 à < 75 et ≥ 75 ans), la polypharmacie, l'IRC et, chez les hommes, l'HBP.

3.5.5.1 Impact de la polypharmacie, l'insuffisance rénale chronique et l'hyperplasie bénigne de la prostate sur le taux de rétention urinaire aiguë

Deux modèles de régression de Cox ont été utilisés pour mesurer l'impact des facteurs de risque de la RUA chez les patients MPOC nouvellement traités avec un ACLA. Les variables indépendantes suivantes ont été incluses dans les modèles : âge (≥ 40 à < 65 vs. ≥ 65 à < 75 ou ≥ 75 ans), sexe (hommes vs femmes), statut socioéconomique (supplément garanti du revenu ou aide financière de dernier recours vs aucune assistance sociale), LAAC prescrit (tiotropium vs glycopyrronium et aclidinium), spécialité du médecin prescripteur (pneumologie ou autres spécialités vs médecine familiale), lieu de résidence rural au moment du diagnostic de MPOC (oui vs non), hospitalisation pour MPOC (oui vs non), visite à l'urgence pour MPOC (oui vs non), prescription de CSO pour MPOC (oui vs non), prescription d'antibiotiques pour MPOC (oui vs non), polypharmacie (oui vs non) et IRC (oui vs non). Ces variables ont été choisies pour éviter l'inclusion de deux variables ou plus qui mesurent des caractéristiques similaires chez les patients (p. ex. les médicaments d'entretien pour la MPOC et la polypharmacie mesurent le fardeau médicamenteux des patients). Le premier modèle a été ajusté chez tous les patients MPOC nouvellement traités avec un ACLA et inclut toutes les variables indépendantes. Le second modèle a été ajusté chez les hommes seulement et inclut toutes les variables indépendantes en plus de l'HBP (oui vs non). En fonction des résultats d'études publiées précédemment, des analyses de sensibilité ont été effectuées en incluant le score de comorbidité Charlson/Romano dans les deux modèles de régression.¹⁸⁹ Les rapports de risque (HR) bruts et ajustés et leurs IC à 95% ont été rapportés.

3.5.6 Adhésion aux ACLA

Pour chaque épisode de traitement, le PDC moyen (%) et son IC à 95% et la proportion de patients avec un PDC moyen $\geq 80\%$ ont été rapportés. L'adhésion aux ACLA a été comparée entre les deux épisodes de traitement avec un test de *t*.

3.5.7 Persistance aux ACLA

La persistance aux ACLA dans les épisodes de traitement a été estimée par des courbes de survie de Kaplan-Meier. La proportion de patients qui persistent (%) et son IC à 95% après un an et cinq ans ont été rapportés. Avec un test de log-rank, la persistance dans le premier épisode de traitement a été comparée à la persistance dans le deuxième épisode de traitement.

3.5.7.1 Initiation d'un deuxième épisode de traitement

La probabilité d'initier un deuxième épisode de traitement suite à l'interruption du premier a été estimée à l'aide d'une table de survie. Le taux mensuel (%) et son IC à 95% d'initiation d'un deuxième épisode de traitement dans les cinq années suivant l'arrêt du premier épisode de traitement ont été rapportés. De plus, la probabilité de reprise sur cinq ans (%) et son IC à 95% ont été estimés.

Chapitre 4 : Résultats

Les résultats de ce projet de recherche sont présentés ci-dessous en fonction des articles scientifiques.

4.1 Premier article

Savaria F, Beauchesne MF, Forget A, Blais L. Polypharmacy, chronic kidney disease, and benign prostatic hyperplasia in patients with chronic obstructive pulmonary disease newly treated with long-acting anticholinergics. *Respir Med.* 2017 Nov;132:195-202. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.023. Epub 2017 Oct 31. PubMed PMID: 29229097.

Abstract

Background: To date, there have been no studies regarding the prevalence of polypharmacy, chronic kidney disease (CKD), and benign prostatic hyperplasia (BPH), or the impact of these conditions, on the incidence of acute urinary retention (AUR) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients newly treated with long-acting anticholinergics (LAAC).

Objectives: To estimate the prevalence of polypharmacy, CKD, and BPH, and the associated incidence of AUR in new LAAC users.

Methods: A retrospective cohort of COPD patients was reconstructed from Quebec databases. Cohort entry was defined as the first LAAC prescription date on/after the first COPD diagnosis recorded between October 1, 2003 and March 31, 2014. Polypharmacy was defined as ≥ 5 medications in the 3 months before cohort entry. CKD and BPH were defined as hospitalization, emergency department visit, or ambulatory medical visit in the year before cohort entry with the corresponding diagnoses. AUR was defined as a hospitalization or emergency department visit in the year after cohort entry with the corresponding diagnosis. We estimated the proportions and 95% confidence intervals of patients with polypharmacy, CKD, and BPH, and the rate and 95% confidence intervals of AUR. **Results:** The cohort included 113,435 COPD patients. Patients with polypharmacy, CKD, and BPH represented 81.4%, 12.4%, and 15.0%, respectively. The incidence was 1 AUR per 100 person-years, which was significantly increased by those conditions. **Conclusions:** As polypharmacy, CKD, and BPH are prevalent risk factors for

AUR, AUR should be closely monitored when LAAC treatment is initiated among COPD patients with these risk factors.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was the fourth leading cause of death worldwide in 2012, affecting 12.0% of the population [1]. It is defined by persistent respiratory symptoms and airflow limitation due to airway and/or alveolar abnormalities [2]. Tobacco smoking is the main risk factor for COPD, but air pollution and occupational exposure to noxious particles or gases can also increase the risk of developing the condition [2]. For 74.2% to 90.8% of patients included in observational studies, COPD was aggravated by the coexistence of at least one other chronic disease such as diabetes, depression, or high blood pressure [3-12].

The first-line controller therapies recommended by the 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease are long-acting anticholinergics (LAAC) including tiotropium, glycopyrronium, aclidinium, and umeclidinium. They relieve respiratory symptoms, reduce the frequency and severity of acute COPD exacerbations, and improve health status and exercise tolerance [2]. During clinical trials, LAAC have been associated with acute urinary retention (AUR), which is an adverse reaction to anticholinergic medications caused by the non-selective extra-pulmonary blockade of muscarinic receptors M1, M2, and M3 [13-16]. It has been previously reported that the implications of AUR range from urinary tract infection to renal impairment. [Thenappan, 2014] A European observational study reported that the rate of AUR among COPD patients newly treated with tiotropium was 1 case per 1,000 person-years [17]. According to two nested case-control studies, the incidence of AUR did not differ among COPD patients currently treated and those not treated with inhaled anticholinergics, but the incidence of AUR in men was 1.4 times higher among those newly treated with inhaled anticholinergics [18, 19]. Moreover, polypharmacy, chronic kidney disease (CKD), and benign prostatic hyperplasia (BPH) may

be associated with an increase in the risk of AUR in COPD patients newly treated with LAAC.

Polypharmacy, defined as an individual's use of multiple medications, increases the likelihood that a COPD patient newly treated with LAAC would be prescribed medications that have anticholinergic properties [20]. It is a rapidly growing public health concern in the general population, as well as among COPD patients [20]. Among hospitalized COPD patients in Italy, 78.5% were taking five medications or more at discharge, according to a 2014 study [21]. Moreover, hospitalized COPD patients have a two-fold higher likelihood of polypharmacy than non-COPD hospitalized patients [22]. CKD, defined as an abnormal kidney structure or function for 3 months or more, can potentiate the effects of certain medications with anticholinergic properties [23]. In adults, the prevalence of CKD rises with age [23]. A recent systematic review reported that CKD is diagnosed in up to 43.0% of patients with COPD [24]. COPD patients newly treated with LAAC may be more at risk of AUR if they have CKD, because LAAC (especially tiotropium and glycopyrronium) are predominantly renally excreted [13, 14]. BPH, defined as the noncancerous enlargement of the prostatic gland, is the main risk factor for AUR in men [25], 50% of whom have BPH by the age of 60 [25]. The risk factors for BPH are not clearly determined, but aging and age-related hormonal changes may partly explain the initiation and promotion of the proliferative process [25, 26]. One nested case-control study of Dutch COPD patients showed that the incidence of AUR was 1.9 times higher in men with BPH than in those without BPH [18].

To the best of our knowledge, there are no data on the prevalence of polypharmacy, CKD, and BPH, and very little data on the incidence of AUR among COPD patients newly treated with LAAC. The aims of this study were to estimate the prevalence of polypharmacy, CKD, and BPH, and to determine the impact of these conditions on the incidence of AUR in a large population-based cohort of COPD patients newly treated with LAAC.

Methods

Study design and patients

This study was performed with a population-based retrospective cohort design. The cohort was constructed from the linkage of two large administrative databases from the Canadian province of Québec: the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) and the Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière (MED-ECHO) databases. The RAMQ database contains prescription claims data for residents of Québec covered by the public prescription drug insurance plan, which represents about 42.0% or 3.5 million people (approximately 90.0% of residents aged 65 years and older, 30.0% of residents under the age of 65 years and not receiving social benefits, and 100.0% of residents receiving social benefits). The RAMQ database also contains medical claims data for services dispensed in hospitals, emergency departments (ED), or ambulatory medical clinics for all Québec residents, as well as date of birth, date of death (if applicable), area of residence, drug insurance status, and coverage dates for all Québec residents. The MED-ECHO database is a provincial database that records data on acute care hospitalizations for all Québec residents. Data from the RAMQ and MED-ECHO databases were linked with approval from the Commission d'Accès à l'Information du Québec. This study was approved by the Ethics Committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal.

The cohort inclusion criteria were: at least one diagnosis of COPD (International Classification of Diseases [ICD]-9 codes: 491, 492, or 496; ICD-10 codes: J41, J43, or J44) recorded in the RAMQ or MED-ECHO databases between October 1, 2003 and March 31, 2014, and at least one prescription claim for a LAAC (tiotropium, glycopyrronium, or aclidinium) recorded on or after the date of the first COPD diagnosis until March 31, 2014.

The first LAAC, tiotropium, was introduced on October 1, 2003 and umeclidinium was not available during the study period. Cohort entry was defined as the date of the first LAAC prescription claim in patients who also met the following criteria on this date: age ≥ 40 years (i.e., age group with the highest prevalence of COPD), coverage by RAMQ drug insurance plan in the previous year, and no claim for a LAAC prescription in the previous year. Adherence to and persistence with LAAC have been previously studied within this cohort [27].

Polypharmacy, CKD, BPH, and AUR

Polypharmacy was defined as the cumulative use of ≥ 5 different medications (i.e., fifth level of the Anatomical Therapeutic Chemical classification), including those prescribed for COPD in the 3 months prior to cohort entry. Cumulative polypharmacy is the sum of the different medications taken by an individual during a given time period [28]. This operational definition was used in previous cohort studies conducted in large population-based administrative databases [29, 30]. CKD was identified by a hospitalization (admission, primary, or secondary diagnosis), an ED visit, or an ambulatory medical visit with the corresponding diagnosis (ICD-9: 403, 404, 582, 583, 585, 586, or 588; ICD-10: I12, I13, N00 to N08, N18, or N19) recorded in the RAMQ or MED-ECHO databases in the year prior to cohort entry. In comparison to patient charts in a hospitalization database from British Columbia, these ICD-9 codes showed a sensitivity of 81.8% and specificity of 99.6% for identifying patients with CKD [31]. In men, BPH was defined by a hospitalization (admission, primary, or secondary diagnosis), an ED visit, or an ambulatory medical visit with the corresponding diagnosis (ICD-9: 600; ICD-10: N40) recorded in the RAMQ or MED-ECHO databases in the year prior to cohort entry. AUR was defined by a hospitalization

(admission or primary diagnosis) or an ED visit for retention of urine (ICD-9: 788.2; ICD-10: R33) in the year following cohort entry.

Statistical analysis

Patients' characteristics were described at cohort entry with means and standard deviations (SD) for continuous variables, and proportions and percentages for categorical variables. Variables considered were age (≥ 40 to < 65 , ≥ 65 to < 75 , and ≥ 75 years), sex, socioeconomic status (no social benefit, guaranteed income supplement, or last-resort financial assistance), LAAC prescribed (tiotropium, glycopyrronium, or aclidinium), specialty of the prescribing physician (family physician, pulmonologist, or other specialist), and area of residence at COPD diagnosis (urban or rural). The mean and SD of the number of medications, and the proportion of patients with at least one medication with anticholinergic properties were calculated in the 3 months prior to cohort entry for each patient. The proportions of patients who used COPD controller medications (no controller medication, long-acting beta2-agonists [LABA] only, inhaled corticosteroids [ICS] only, or ICS and LABA), and COPD rescue medications (no rescue medication, short-acting anticholinergics [SAAC] only, short-acting beta2-agonists [SABA] only, or SABA and SAAC) at least once in the year prior to cohort entry were estimated. In addition, we estimated the proportions of patients with at least one hospitalization for COPD (i.e., an hospitalization with an admission or primary diagnosis of COPD), at least one ED visit for COPD, at least one ambulatory medical visit for COPD, at least one prescription of oral corticosteroids (OCS) of 14 days or less for COPD (claimed ≤ 5 days following a medical service for COPD), at least one claim for an antibiotic for COPD (claimed ≤ 5 days following a medical service for COPD), at least one hospitalization for any cause, at least one ED visit for any cause, and the mean number and SD of ambulatory medical visits for any cause in the year prior to cohort entry. The Charlson/Romano

comorbidity index was also estimated in the year prior to cohort entry [32]. Finally, we reported the reason for ending follow-up (i.e., death, end of study [March 31, 2014], or end of RAMQ drug insurance plan coverage) and the duration of follow-up. We estimated the proportion and 95% confidence interval (CI) of patients with polypharmacy, CKD, as well as the proportion and 95% CI of men with BPH. These analyses were stratified by age at cohort entry (≥ 40 to < 65 , ≥ 65 to < 75 , and ≥ 75 years old). We estimated the crude rate of AUR per 100 person-years and the 95% CI in the year following cohort entry. This analysis was stratified by age, polypharmacy, and CKD. In men, we also stratified by BPH. We fitted Cox regression models to identify the risk factors for AUR in COPD patients newly treated with LAAC. The following independent variables were measured at cohort entry or in the year prior to cohort entry and were included in the models: age (≥ 65 to < 75 or ≥ 75 vs ≥ 40 to < 65), sex (men vs. women), socioeconomic status (guaranteed income supplement or last-resort financial assistance vs. no social benefit), LAAC prescribed (tiotropium vs. glycopyrronium and aclidinium), specialty of the prescribing physician (pulmonologist or other specialist vs. family physician), rural area of residence at first COPD diagnosis (yes vs. no), hospitalization for COPD (yes vs. no), ED visit for COPD (yes vs. no), OCS for COPD (yes vs. no), antibiotics for COPD (yes vs. no), polypharmacy (yes vs. no), and CKD (yes vs. no). We selected only these variables to avoid the inclusion of two or more variables that measure the same or similar patient characteristics (e.g., COPD controller medication and polypharmacy both measure the medication burden of the patients). The first model was fitted among all COPD patients newly treated with LAAC and included all independent variables. The second model was fitted among men only and included all independent variables plus BPH. Based on the results of previous studies, we conducted sensitivity analyses in which we also included the Charlson/Romano comorbidity index in the models (one for all patients and one for men only) [18, 19]. Crude and adjusted hazard ratios (HR) and 95% CI were estimated. All

analyses were performed using SAS software version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Our cohort included 113,435 COPD patients newly treated with LAAC. As shown in Table 1, the mean age was 73 years, with 45.7% of the patients over the age of 75 at cohort entry. Men represented 50.3% of the patients, and 63% of all patients received social benefits. Tiotropium was prescribed to 98.8% of the patients, and 73.8% of the LAAC were prescribed by family physicians. A total of 76.9% of the patients lived in an urban area at the time of first COPD diagnosis. Mean and maximum follow-up times were 3.4 and 10.5 years, respectively. The mean number of medications per patient was 10, and 2.5% of all patients were prescribed at least one other medication with anticholinergic properties in the 3 months prior to cohort entry. In all, 61.7% of the patients filled at least one prescription for a COPD controller medication, and 68.9% filled at least one prescription for a COPD rescue medication in the year prior to cohort entry. At least one prescription for an OCS and one for an antibiotic for COPD were filled for 13.6% and 23.7% of the patients, respectively. Of the cohort, 52% were hospitalized and 66.3% visited the ED for any cause at least once in the year prior to cohort entry, whereas COPD led to at least one hospitalization, ED visit, and ambulatory medical visit in 15.7%, 22.6% and 35.4% of the patients, respectively. The mean number of ambulatory medical visits for any cause in the year prior to cohort entry was 11. The mean Charlson/Romano comorbidity index was 2.0. From this index, the most prevalent comorbidities were chronic respiratory lower disease (excluding COPD), diabetes, and any tumor in the year prior to cohort entry.

As shown in Table 2, 81.4% of the patients had polypharmacy at cohort entry and the prevalence increased with age, with 86.8% among patients aged ≥ 75 years. CKD had an overall prevalence of 12.4% in the cohort and also increased with age, with 18.8% among patients ≥ 75 years old. Among men ($n = 57,028$), 15.0% had BPH, again with a prevalence that increased with age, with 20.0% among men ≥ 75 years old. The rate of AUR among all COPD patients newly treated with LAAC was 1 case per 100 person-years, and increased with age, with 1.5 cases per 100 person-years among those aged ≥ 75 years (Table 3). Similarly, the rate of AUR in patients with polypharmacy was 1.1 cases per 100 person-years, and increased with age among these patients, with 1.5 cases per 100 person-years in those aged ≥ 75 years. The rate of AUR was 2.3 cases per 100 person-years in patients with CKD, and increased with age, with 2.8 cases per 100 person-years among those aged ≥ 75 years. The rate of AUR among men with BPH was 3.6 cases per 100 person-years, and the rate increased with age among these men, with 4.2 cases per 100 person-years among those aged ≥ 75 years. As shown in Table 4, in the year following initiation of a LAAC, patients with polypharmacy were 1.4 times more likely to suffer from AUR than COPD patients without polypharmacy (HR: 1.4, 95% CI: 1.1–1.7). Patients with CKD were twice more likely to suffer from AUR than those without CKD (HR: 2.0, 95% CI: 1.7–2.3). Similarly, the HR of AUR was 2.1 in men with BPH compared to those without the condition (HR: 2.1, 95% CI: 1.8–2.4). Correspondingly, polypharmacy and CKD were associated with HR of 1.3 and 1.8, respectively, among men (HR: 1.3, 95% CI: 1.0–1.6 and HR: 1.8, 95% CI: 1.5–2.1). In the sensitivity analyses listed in Table 5, the HR for the Charlson/Romano comorbidity index was 1.10 (95% CI: 1.07–1.13) for each unit increment of the index, but the respective HR for polypharmacy, CKD, and, BPH in men decreased in those models (HR: 1.2, 1.3, and 2.0, respectively).

Discussion

The present population-based retrospective cohort study showed that polypharmacy was prevalent in 81.4% of COPD patients newly treated with LAAC, and CKD was found in 12.4% of the same population. Fifteen percent of men with COPD had BPH in the year prior to initiation of LAAC. The rate of AUR was 1 case per 100 person-years. Polypharmacy, CKD, and BPH significantly increased the rate of AUR. This study also demonstrated that the prevalence of polypharmacy, CKD, and BPH, as well as the incidence of AUR increased with age.

A literature search revealed no study that had investigated polypharmacy among COPD patients newly treated with LAAC. However, an observational study of Spanish patients hospitalized for exacerbation of COPD, conducted by Diez-Manglano *et al.* in 2014, has examined polypharmacy among COPD patients in general [21]. The authors reported that 56.3% and 78.5% of patients had polypharmacy at admission and at discharge, respectively, compared with the proportion of 81.4% in our cohort. This difference can be explained by the operational definition of polypharmacy, defined in the study of Diez-Manglano *et al.* as the continuous use of ≥ 5 medications for at least 3 months prior to the hospital admission, and in the present study as the cumulative use of ≥ 5 different medications in the 3 months prior to cohort entry. The definition in the study of Diez-Manglano *et al.* is more restrictive, and hospitalized COPD patients are likely to have more severe disease and comorbidities, and are likely to use more medications than are COPD patients newly treated with LAAC. Indeed, the Charlson/Romano comorbidity index ranged from 2.3 at admission to 2.8 at discharge in that study, whereas the corresponding figure in our study was 2.0. Also, the source of data, hospitalization records for Diez-Manglano *et al.* and administrative databases for the present study, could contribute to the discrepancies observed in the estimates of the prevalence of

polypharmacy. In fact, hospitalization records can have incomplete data about medications dispensed to the patients in community pharmacies.

No study has reported the prevalence of CKD among COPD patients newly treated with LAAC, but one systematic review has determined CKD prevalence among the general COPD population [24]. A total of 19 observational studies were included and the prevalence of CKD was reported as 0.3%–43.0% [24]. The prevalence of CKD ranged from 0.3% to 26.3% in the 8 longitudinal cohort studies included in that systematic review. We observed a prevalence of CKD of 12.4% among COPD patients newly treated with LAAC. The variation can be explained by differences in the data sources and study populations. We used ICD codes recorded in administrative databases to determine the diagnoses of CKD, whereas the longitudinal cohort studies did not report their identification methods. The present study included COPD patients newly treated with LAAC, including community dwelling and hospitalized patients, whereas most longitudinal cohort studies from the systematic review were conducted in a hospital setting.

We found no data regarding BPH among COPD patients newly treated with LAAC. Garcia-Olmos *et al.* [5] have reported a prevalence of benign prostate hypertrophy (terminology used interchangeably with BPH in the medical literature [33]) of 20.7% in 2,376 Spanish men with COPD encountered in family practice. In the present study, 15.0% of men with COPD newly treated with LAAC suffered from BPH. We believe the estimates are analogous. In addition, the age and sex distributions were comparable in both studies, indicating that the profiles of the COPD patients were similar between the studies.

The rate of AUR among COPD patients newly treated with LAAC has been reported in a European observational study in 2013 [17]. The authors reported a rate of 1 AUR per 1000 person-years, whereas we found a rate of 1 AUR per 100 person-years. This 10-fold variation can be explained mostly by the patient characteristics in these studies. The average

age of patients in the study of Flezar *et al.* [17] was 10 years younger than patients in our study. In addition, only 25.8% of their patients had ≥ 1 concomitant medication at baseline, whereas 81.4% of our patients had ≥ 5 different medications at cohort entry. The etiology of AUR is not well understood and other medications such as tricyclic antidepressants, and sympathomimetic or anti-inflammatory medications have also been associated with AUR [34]. Therefore, COPD patients with more concomitant medications are more likely to suffer AUR. Also, the type of healthcare system might explain the discrepancies observed. In fact, accessibility to healthcare institutions can influence the diagnostic of AUR.

A nested case-control study of COPD patients from the Netherlands reported that the odds of AUR among men with BPH were 1.9 times higher than in men without BPH [18]. In our study, men with BPH were 2.1 times more likely to suffer AUR compared with those without BPH. Of note, cohort inclusion criteria from the Dutch study were very similar to those of our study, which could explain the similarity between the estimates. We could not retrieve the rate of AUR in the study of Afonso *et al.* [18] because of its case-control design.

One of the strengths of the present study is its large sample size, which represented a population-based cohort of COPD patients newly treated with LAAC, thereby allowing us to precisely estimate the prevalence of polypharmacy, CKD, and BPH. In addition, we used a validated operational definition of COPD to identify study patients, and a validated definition of CKD [31, 35, 36]. Another strength of our study is that we had access to extensive data about the diagnoses in the year prior to cohort entry, especially during hospitalization. This is also the first study to estimate the simultaneous effects of polypharmacy, CKD, and BPH on the rate of AUR in COPD patients newly treated with LAAC.

The main limitation of this study is that the exposure to LAAC was based on prescription claims, which might not represent the actual intake of the medication. While retrospective studies based on prospectively collected administrative data tend to be less

costly and conducted more rapidly, they do not allow the investigators to control the quality of the collected variables, including diagnoses coded with ICD codes. Measurement errors could thus be present in the data retrieved from the administrative databases. Along the same line, the definitions for polypharmacy, BPH, and AUR were not validated. In the Cox models, this limit is known as misclassification bias, and it may have reduced the capacity of the model to detect risk factors. Despite these limitations, the HR associated with polypharmacy, CKD, and BPH were statistically significant in the Cox models. The models also did not include all the risk factors for AUR. Therefore, the HR for polypharmacy, CKD and BPH could have been different if all the risk factors for AUR were included, but it is not possible to predict if the fully adjusted HR would be lower or higher than the ones reported in this study. In addition, the external validity of our study was good for patients aged ≥ 65 years, but might be limited for patients aged ≥ 40 to < 65 years, because only 30.0% of Quebecers aged < 65 years are covered by the RAMQ drug insurance plan. Furthermore, our results may not be generalizable to patients without public drug insurance plan or to patients with more restrictive private drug insurance plan.

The results of this study put in light a new perspective on the management of COPD. In fact, it underlines the importance to monitor AUR following initiation of a LAAC among COPD patients. Physicians should consider polypharmacy, CKD, and BPH as additional risk factors when delivering the first LAAC prescription to COPD patients. Also, a collaboration between the physicians and the care managers (i.e. those who bridge between the care providers and the patients) could benefit the patients.

In conclusion, this retrospective, population-based cohort study revealed that polypharmacy was highly prevalent, whereas CKD and BPH affected a smaller proportion of COPD patients newly treated with LAAC. AUR occurred more often in COPD patients with

polypharmacy and CKD, and was more likely to happen in men with BPH than in those without BPH. We believe that AUR should be closely monitored when a LAAC is initiated among COPD patients, knowing that polypharmacy, CKD, and (in men) BPH are prevalent significant risk factors.

Acknowledgments

The authors would like to thank the RAMQ and MED-ECHO for providing the data used in this study.

Funding

This study was supported by an investigator-initiated study grant from AstraZeneca.

References

- [1] D. Adeloye, S. Chua, C. Lee, C. Basquill, A. Papan, E. Theodoratou, H. Nair, D. Gasevic, D. Sridhar, H. Campbell, K.Y. Chan, A. Sheikh, I. Rudan, Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis, *J Glob Health* 5(2) (2015) 020415.
- [2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2017, p. 123.
- [3] H. Worth, R. Buhl, C.P. Criece, P. Kardos, C. Mailander, C. Vogelmeier, The 'real-life' COPD patient in Germany: The DACCORD study, *Respir Med* 111 (2016) 64-71.
- [4] J. Haughney, K. Gruffydd-Jones, J. Roberts, A.J. Lee, A. Hardwell, L. McGarvey, The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification, *Eur Respir J* 43(4) (2014) 993-1002.
- [5] L. Garcia-Olmos, A. Alberquilla, V. Ayala, P. Garcia-Sagredo, L. Morales, M. Carmona, M.J. de Tena-Davila, M. Pascual, A. Munoz, C.H. Salvador, J.L. Monteagudo, Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study, *BMC Fam Pract* 14 (2013) 11.
- [6] M. Miravittles, D. Price, K.F. Rabe, H. Schmidt, N. Metzdorf, B. Celli, Comorbidities of patients in tiotropium clinical trials: comparison with observational studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10 (2015) 549-64.
- [7] M.E. Green, N. Natajaran, D.E. O'Donnell, T. Williamson, J. Kotecha, S. Khan, A. Cave, Chronic obstructive pulmonary disease in primary care: an epidemiologic cohort study from the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network, *CMAJ Open* 3(1) (2015) E15-22.
- [8] P. Carrasco-Garrido, J. de Miguel-Diez, J. Rejas-Gutierrez, A. Martin-Centeno, E. Gobartt-Vazquez, V. Hernandez-Barrera, A.G. de Miguel, R. Jimenez-Garcia, Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in Spain from a gender perspective, *BMC Pulm Med* 9 (2009) 2.
- [9] J. Sundh, G. Johansson, K. Larsson, A. Lindén, C.-G. Löfdahl, C. Janson, T. Sandström, Comorbidity and health-related quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease attending Swedish secondary care units, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 10 (2015) 173-183.
- [10] J. Buffels, J. Degryse, G. Liistro, Diagnostic certainty, co-morbidity and medication in a primary care population with presumed airway obstruction: the DIDASCO2 study, *Prim Care Respir J* 18(1) (2009) 34-40.
- [11] R.G. Barr, B.R. Celli, D.M. Mannino, T. Petty, S.I. Rennard, F.C. Sciurba, J.K. Stoller, B.M. Thomashow, G.M. Turino, Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD, *Am J Med* 122(4) (2009) 348-55.
- [12] D. Price, D. West, G. Brusselle, K. Gruffydd-Jones, R. Jones, M. Miravittles, A. Rossi, C. Hutton, V.L. Ashton, R. Stewart, K. Bichel, Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9 (2014) 889-904.
- [13] Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd., SPIRIVA - Tiotropium Capsules for Oral Inhalation (18 ug tiotropium per capsule as tiotropium bromide monohydrate) - Bronchodilator, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd., Burlington, ON (Canada), 2012, p. 38.
- [14] Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., SEEBRI BREEZHALER - Glycopyrronium inhalation powder hard capsules - 50 mcg glycopyrronium as glycopyrronium bromide per capsule - Bronchodilator (Long-acting muscarinic antagonist), Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Dorval, QC (Canada), 2015, p. 34.

- [15] S.A. Almirall, TUDORZA GENUAIR - Aclidinium bromide inhalation powder - 400 mcg aclidinium bromide - Bronchodilator (Long-acting muscarinic antagonist), Almirall, S.A., Barcelona (Spain), 2013, p. 27.
- [16] GlaxoSmithKline Inc., INCRUSE ELLIPTA - Umeclidinium (as bromide) dry power for oral inhalation - 62.5 mcg umeclidinium per oral inhalation - Inhaled Bronchodilator - Long-Acting Muscarinic Antagonist (LAMA), GlaxoSmithKline Inc., Mississauga, ON (Canada), 2015, p. 30.
- [17] M. Flezar, K. Jahnz-Rozyk, G. Enache, T. Martynenko, P. Kristufek, S. Skrinjaric-Cincar, P. Kadlecova, G. Martinovic, SOSPEs: SPIRIVA(R) observational study measuring SGRQ score in routine medical practice in Central and Eastern Europe, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 8 (2013) 483-92.
- [18] A.S. Afonso, K.M. Verhamme, B.H. Stricker, M.C. Sturkenboom, G.G. Brusselle, Inhaled anticholinergic drugs and risk of acute urinary retention, *BJU Int* 107(8) (2011) 1265-72.
- [19] A. Stephenson, D. Seitz, C.M. Bell, A. Gruneir, A.S. Gershon, P.C. Austin, L. Fu, G.M. Anderson, P.A. Rochon, S.S. Gill, Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study, *Arch Intern Med* 171(10) (2011) 914-20.
- [20] R.A. Payne, The epidemiology of polypharmacy, *Clin Med (Lond)* 16(5) (2016) 465-469.
- [21] J. Diez-Manglano, J. Barquero-Romero, P.A. Mena, J. Recio-Iglesias, J. Cabrera-Aguilar, F. Lopez-Garcia, R.B. Viu, J.B. Soriano, Polypharmacy in patients hospitalised for acute exacerbation of COPD, *European Respiratory Journal* 44(3) (2014) 791-794.
- [22] A. Nobili, A. Marengoni, M. Tettamanti, F. Salerno, L. Pasina, C. Franchi, A. Iorio, M. Marcucci, S. Corrao, G. Licata, P.M. Mannucci, Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study, *Eur J Intern Med* 22(6) (2011) 597-602.
- [23] Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, *Kidney International* 3(1) (2012) 163.
- [24] S. Gaddam, S.K. Gunukula, J.W. Lohr, P. Arora, Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis, *BMC Pulm Med* 16(1) (2016) 158.
- [25] A. Thorpe, D. Neal, Benign prostatic hyperplasia, *The Lancet* 361(9366) (2003) 1359-1367.
- [26] H. Lepor, Pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia, *Rev Urol* 6 Suppl 9 (2004) S3-s10.
- [27] F. Savaria, M.F. Beauchesne, A. Forget, L. Blais, Adherence and Persistence to Long-Acting Anticholinergics Treatment Episodes in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Ann Pharmacother* (2017) 1060028017723349.
- [28] M. Monégat, C. Sermet, M. Perronnin, E. Rococo, Polypharmacy: Definitions, Measurement and Stakes Involved, *Questions d'économie de la Santé* 204 (2014).
- [29] B. Hovstadius, K. Hovstadius, B. Astrand, G. Petersson, Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008, *BMC Clin Pharmacol* 10 (2010) 16.
- [30] B. Hovstadius, G. Petersson, The impact of increasing polypharmacy on prescribed drug expenditure-a register-based study in Sweden 2005-2009, *Health Policy* 109(2) (2013) 166-74.

- [31] K.H. Humphries, J.M. Rankin, R.G. Carere, C.E. Buller, F.M. Kiely, J.J. Spinelli, Comorbidity data in outcomes research: are clinical data derived from administrative databases a reliable alternative to chart review?, *J Clin Epidemiol* 53(4) (2000) 343-9.
- [32] M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie, A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, *J Chronic Dis* 40(5) (1987) 373-83.
- [33] H. Lepor, Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia in the aging male population, *Rev Urol* 7 Suppl 4 (2005) S3-s12.
- [34] B.A. Selius, R. Subedi, Urinary retention in adults: diagnosis and initial management, *Am Fam Physician* 77(5) (2008) 643-50.
- [35] A.S. Gershon, G.C. Mccredy, J. Guan, J.C. Victor, R. Goldstein, T. To, Quantifying comorbidity in individuals with COPD: a population study, *Eur Respir J* 45(1) (2015) 51-9.
- [36] J.L. Fleet, S.N. Dixon, S.Z. Shariff, R.R. Quinn, D.M. Nash, Z. Harel, A.X. Garg, Detecting chronic kidney disease in population-based administrative databases using an algorithm of hospital encounter and physician claim codes, *BMC Nephrol* 14 (2013) 81.

Table 1 – Characteristics of COPD patients newly treated with LAAC

n = 113,435	
At cohort entry^a	n (%)^b
Age in years (mean \pm SD)	72.5 \pm 10.5
≥ 40 to < 65	24,707 (21.8)
≥ 65 to < 75	36,880 (32.5)
≥ 75	51,848 (45.7)
Men	57,028 (50.3)
Socioeconomic status	
No social benefit	41,812 (36.9)
Guaranteed income supplement	57,535 (50.7)
Last-resort financial assistance	14,088 (12.4)
LAAC prescribed	
Tiotropium	112,075 (98.8)
Glycopyrronium	1,303 (1.2)
Aclidinium	57 (0.1)
Specialty of the prescribing physician	
Family physician	83,521 (73.8)
Pulmonologist	23,593 (20.9)
Other specialist	6,321 (5.6)
Area of residence at first COPD diagnosis	
Urban	87,280 (76.9)
Rural	26,155 (23.1)
In the year prior to cohort entry^c	
Number of different medications (mean \pm SD) ^d	9.6 \pm 5.5
≥ 1 medication with anticholinergic properties ^d	2,823 (2.5)
COPD controller medications	

	n = 113,435
No controller medication	43,480 (38.3)
LABA only	3,494 (3.1)
ICS only	27,264 (24.0)
ICS and LABA	39,197 (34.6)
COPD rescue medications	
No rescue medication	35,218 (31.1)
SAAC only	3,084 (2.7)
SABA only	33,665 (29.7)
SABA and SAAC	41,468 (36.6)
≥1 hospitalization for COPD	17,848 (15.7)
≥1 ED visit for COPD	25,655 (22.6)
≥1 ambulatory medical visit for COPD	40,204 (35.4)
≥1 prescription of OCS for COPD	15,402 (13.6)
≥1 prescription of antibiotics for COPD	26,867 (23.7)
≥1 hospitalization for any cause	58,675 (51.8)
≥1 ED visit for any cause	75,210 (66.3)
Number of ambulatory medical visits for any cause (mean ± SD)	10.7 ± 10.9
Charlson/Romano comorbidity index (excluding COPD) (mean ± SD)	2.0 ± 2.3
Comorbidities	
Myocardial infarction	9 120 (8.0)
Congestive heart failure	18 832 (16.6)
Peripheral vascular disease	13 220 (11.7)
Cerebrovascular disease	7 732 (6.8)
Dementia	7 222 (6.4)
Chronic lower respiratory disease (excluding COPD)	29 056 (25.6)
Connective tissue disease	2 877 (2.5)

	n = 113,435
Ulcer disease	3 218 (2.8)
Mild liver disease	3 174 (2.8)
Diabetes	24 290 (21.4)
Diabetes with end-organ damage	4 056 (3.6)
Hemiplegia	1 330 (1.2)
Moderate or severe renal disease	14 114 (12.4)
Moderate or severe liver disease	519 (0.5)
Metastatic solid tumor	6 588 (5.8)
Acquired immunodeficiency syndrome	182 (0.2)
Any tumor	17 886 (15.8)
Reason for end of follow-up	
Death	39,206 (34.6)
End of study (March 31, 2014)	64,146 (56.6)
End of drug insurance plan coverage	10,083 (8.9)
Follow-up, in years (mean \pm SD)	3.4 \pm 2.4

^aCohort entry corresponds to the initiation of the LAAC treatment episode

^bUnless otherwise specified

^cExcluding cohort entry date

^dIn the 3 months before cohort entry date

Table 2 – Prevalence of polypharmacy^a, CKD, and BPH prior to cohort entry^b among COPD patients newly treated with LAAC, stratified by age at cohort entry

	Age in years at cohort entry			
	All ages	≥40 to <65	≥65 to <75	≥75
	n (%)			
Number of COPD patients	113,435	24,707	36,880	51,848
Polypharmacy	92,308 (81.4)	17,850 (72.3)	29,431 (79.8)	45,027 (86.8)
Chronic kidney disease	14,024 (12.4)	1,073 (4.3)	3,182 (8.6)	9,769 (18.8)
Benign prostatic hyperplasia ^c	8,576 (15.0)	535 (4.9)	2,608 (13.7)	5,433 (20.0)

^aIncluding medications prescribed for COPD

^bExcluding cohort entry date. Cohort entry corresponds to the initiation of a LAAC treatment episode

^cMen only (n = 57,028)

Table 3 – Incidence of AUR in the year following the initiation of a LAAC among COPD patients newly treated with LAAC, stratified by age, polypharmacy^a, CKD, and BPH in the year prior to cohort entry^b

Age in years at cohort entry																
All ages					≥40 to <65				≥65 to <75				≥75			
	n	AUR cases	Person-years	Rate per 100 person-years (%) (95% CI)	n	AUR cases	Person-years	Rate per 100 person-years (%) (95% CI)	n	AUR cases	Person-years	Rate per 100 person-years (%) (95% CI)	n	AUR cases	Person-years	Rate per 100 person-years (%) (95% CI)
All COPD patients	113,435	992	100,889.2	1.0 (0.9–1.0)	24,707	95	22,576.5	0.4 (0.3–0.5)	36,880	229	33,530.6	0.7 (0.6–0.8)	51,848	668	44,782.1	1.5
Polypharmacy																
Yes	92,308	865	81,774.6	1.1 (1.0–1.1)	17,850	81	16,322.1	0.5 (0.4–0.6)	29,431	192	26,705.1	0.7 (0.6–0.8)	45,027	592	38,747.4	1.5
No	21,127	127	19,114.6	0.7 (0.5–0.8)	6,857	14	6,254.4	0.2 (0.1–0.3)	7,449	37	6,825.5	0.5 (0.4–0.7)	6,821	76	6,034.6	1.3
Chronic kidney disease																
Yes	14,024	260	11,224	2.3 (2.0–2.6)	1,073	9	9,17.3	1.0 (0.3–1.6)	3,182	41	2,685.2	1.5 (1.1–2.0)	9,769	210	7,621.5	2.8
No	99,411	732	89,665.1	0.8 (0.8–0.9)	23,634	86	21,659.2	0.4 (0.3–0.5)	33,698	188	30,845.4	0.6 (0.5–0.7)	42,079	458	37,160.6	1.2
Benign prostatic hyperplasia ^c																
Yes	8,576	265	7 346.4	3.6 (3.2-4.0)	535	11	477.2	2.3 (0.9-3.7)	2 608	65	2 329.9	2.8 (2.1–3.5)	5,433	189	4,539.3	4.2
No	48,452	474	41 162.1	1.2 (1.0-1.3)	10 285	45	9 141.5	0.5 (0.3-0.6)	16 443	113	14 275.9	0.8 (0.6–0.9)	21,724	316	17,744.7	1.8

^aIncluding medications prescribed for COPD

^bExcluding cohort entry date. Cohort entry corresponds to the initiation of the LAAC treatment episode

^cMen only (n = 57,028)

Table 4 – Hazard ratios of AUR in the year following initiation of a LAAC among COPD patients

	All COPD patients (n=113,435)		Men only (n=57,028)	
	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted
At cohort entry	HR (95% CI)		HR (95% CI)	
Age, in years				
≥40 to <65	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥65 to <75	1.6 (1.3–2.1)	1.8 (1.3–2.6)	1.8 (1.3–2.3)	2.0 (1.3–3.1)
≥75	3.5 (2.8–4.4)	3.5 (2.5–5.1)	3.6 (2.8–4.7)	3.7 (2.4–5.7)
Men	5.2 (4.4–6.2)	5.2 (4.4–6.2)	NA	NA
Socioeconomic status				
No social benefit	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Guaranteed income supplement	1.2 (1.1–1.4)	1.1 (0.99–1.3)	1.3 (1.1–1.5)	1.2 (1.0–1.4)
Last-resort financial assistance	0.6 (0.5–0.8)	1.8 (1.3–2.7)	0.6 (0.5–0.8)	1.9 (1.2–3.0)
Tiotropium vs. glycopyrronium and aclidinium ^a	2.5 (0.6–10.2)	2.1 (0.5–8.2)	4.2 (0.6–29.8)	3.5 (0.5–24.7)
Specialty of the prescribing physician				
Family physician	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Pulmonologist	0.9 (0.8–1.0)	1.0 (0.8–1.1)	0.9 (0.8–1.1)	1.0 (0.8–1.2)
Other specialist	1.5 (1.2–1.9)	1.3 (1.0–1.6)	1.2 (0.9–1.6)	1.2 (0.9–1.5)
Rural area of residence at first COPD diagnosis (yes vs. no)	0.9 (0.8–1.1)	0.8 (0.7–0.9)	0.8 (0.7–0.95)	0.8 (0.7–0.97)
In the year prior to cohort entry				
Hospitalization for COPD (yes vs. no)	1.4 (1.2–1.7)	1.0 (0.8–1.2)	1.6 (1.4–1.9)	1.0 (0.8–1.3)
ED visit for COPD (yes vs. no)	1.5 (1.3–1.7)	1.4 (1.1–1.8)	1.5 (1.3–1.8)	1.3 (1.0–1.7)

	All COPD patients (n=113,435)		Men only (n=57,028)	
	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted
Prescription of OCS for COPD (yes vs. no)	1.0 (0.9–1.2)	0.9 (0.7–1.1)	1.1 (0.9–1.3)	0.9 (0.7–1.2)
Prescription of antibiotics for COPD (yes vs. no)	1.1 (0.9–1.3)	1.0 (0.8–1.2)	1.1 (0.95–1.3)	1.0 (0.8–1.2)
Polypharmacy (yes vs. no)	1.6 (1.3–1.9)	1.4 (1.1–1.7)	1.8 (1.5–2.2)	1.3 (1.0–1.6)
Chronic kidney disease (yes vs. no)	2.8 (2.4–3.2)	2.0 (1.7–2.3)	2.5 (2.2–2.9)	1.8 (1.5–2.1)
Benign prostatic hyperplasia (yes vs. no)	NA	NA	2.7 (2.3–3.1)	2.1 (1.8–2.4)

^aUmeclidinium was not available between October 1, 2003 and March 31, 2014

Table 5: Sensitivity analyses – Hazard ratios of AUR in the year following initiation of a LAAC among COPD patients

	All COPD patients (n=113,435)		Men only (n=57,028)	
	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted
At cohort entry	HR (95% CI)		HR (95% CI)	
Age, in years				
≥40 to <65	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥65 to <75	1.6 (1.3–2.1)	1.8 (1.2–2.6)	1.8 (1.3–2.3)	2.0 (1.3–3.1)
≥75	3.5 (2.8–4.4)	3.4 (2.4–4.9)	3.6 (2.8–4.7)	3.6 (2.4–5.6)
Men	5.2 (4.4–6.2)	5.1 (4.3–6.0)	NA	NA
Socioeconomic status				
No social benefit	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Guaranteed income supplement	1.2 (1.1–1.4)	1.1 (0.99–1.3)	1.3 (1.1–1.5)	1.2 (1.0–1.4)
Last-resort financial assistance	0.6 (0.5–0.8)	1.9 (1.3–2.7)	0.6 (0.5–0.8)	1.9 (1.2–3.0)
Tiotropium vs. glycopyrronium and aclidinium ^a	2.5 (0.6–10.2)	2.1 (0.5–8.2)	4.2 (0.6–29.8)	3.5 (0.5–25.0)
Specialty of the prescribing physician				
Family physician	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Pulmonologist	0.9 (0.8–1.0)	0.9 (0.8–1.1)	0.9 (0.8–1.1)	1.0 (0.8–1.2)
Other specialist	1.5 (1.2–1.9)	1.2 (0.98–1.6)	1.2 (0.9–1.6)	1.1 (0.9–1.5)
Rural area of residence at first COPD diagnosis (yes vs. no)	0.9 (0.8–1.1)	0.8 (0.7–0.9)	0.8 (0.7–0.95)	0.8 (0.7–0.98)
In the year prior to cohort entry				
Hospitalization for COPD (yes vs. no)	1.4 (1.2–1.7)	1.0 (0.8–1.2)	1.6 (1.4–1.9)	1.0 (0.8–1.3)
ED visit for COPD (yes vs. no)	1.5 (1.3–1.7)	1.4 (1.1–1.8)	1.5 (1.3–1.8)	1.3 (1.0–1.7)

	All COPD patients (n=113,435)		Men only (n=57,028)	
	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted
Prescription of OCS for COPD (yes vs. no)	1.0 (0.9–1.2)	0.9 (0.7–1.1)	1.1 (0.9–1.3)	0.9 (0.7–1.2)
Prescription of antibiotics for COPD (yes vs. no)	1.1 (0.9–1.3)	1.0 (0.8–1.2)	1.1 (0.95–1.3)	1.0 (0.8–1.1)
Charlson/Romano comorbidity index (1 unit increment)	1.2 (1.1–1.2)	1.10 (1.07–1.13)	1.2 (1.1–1.2)	1.09 (1.06–1.12)
Polypharmacy (yes vs. no)	1.6 (1.3–1.9)	1.3 (1.1–1.6)	1.8 (1.5–2.2)	1.2 (0.98–1.5)
Chronic kidney disease (yes vs. no)	2.8 (2.4–3.2)	1.4 (1.2–1.7)	2.5 (2.2–2.9)	1.3 (1.1–1.6)
Benign prostatic hyperplasia (yes vs. no)	NA	NA	2.7 (2.3–3.1)	2.0 (1.7–2.4)

^aUmeclidinium was not available between October 1, 2003 and March 31, 2014

4.2 Deuxième article

Savaria F, Beauchesne MF, Forget A, Blais L. Adherence and Persistence to Long-Acting Anticholinergics Treatment Episodes in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Pharmacother*. 2017 Dec;51(12):1063-1068. doi: 10.1177/1060028017723349. Epub 2017 Jul 31. PubMed PMID: 28760010.

Abstract

Background: No studies have examined adherence or persistence to long-acting anticholinergics (LAAC) treatment episodes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Objective:** To estimate 1-year adherence and 5-year persistence to LAAC during treatment episodes, and the likelihood of initiating a subsequent treatment episode. **Methods:** A retrospective cohort of LAAC-treated COPD patients was reconstructed from Quebec databases. A treatment episode was initiated at cohort entry, defined as the first LAAC prescription date on/after the first COPD diagnosis date recorded between October 1, 2003 and March 31, 2014. We identified a subsequent treatment episode up to 5 years after the end of the episode initiated at cohort entry. We measured adherence as the proportion of days covered over 1 year. Persistence was defined as prescription renewal within 90 days of the previous prescription and was plotted using Kaplan–Meier curves over 5 years. The 5-year hazard and cumulative incidence of initiating a subsequent episode were estimated with survival analyses. We compared adherence and persistence between the treatment episodes using *t* and log-rank tests. **Results:** The cohort included 113 435 COPD patients. Adherence and persistence to LAAC were significantly lower in the subsequent treatment episode (55%

vs. 63%; $P < 0.0001$). The likelihood of initiating a subsequent episode was greatest immediately after the cessation of the initial episode, with 59% of patients starting a subsequent episode within 1 year. **Conclusion:** Adherence and persistence to LAAC were lower in the subsequent treatment episode. Interventions should be offered quickly after LAAC cessation.

Background

In 2010, the worldwide prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was estimated to 12%.¹ This disease is defined by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar abnormalities.² COPD is the fourth leading cause of death and is expected to be the third leading cause worldwide by 2030.^{3,4} Tobacco smoking is the most common cause of COPD in developed countries, and risk factors for COPD include air pollution, occupational exposure, and alpha 1-antitrypsin deficiency.²

The pharmacologic treatment algorithm for COPD is based on the individual assessment of symptoms and exacerbation risk.² The objectives of treatment are to relieve symptoms, reduce the risk and severity of acute COPD exacerbations, and improve patients' functional status and exercise tolerance.² Bronchodilators are the cornerstone treatment for COPD according to the Global Initiative for Chronic Lung Disease guidelines published in 2017.² For long-term maintenance treatment of COPD, long-acting inhaled bronchodilators, including long-acting beta-2 agonists (LABA) and long-acting anticholinergics (LAAC), should be used instead of short-acting inhaled bronchodilators and oral bronchodilators owing to their greater efficacy, safety, and convenience.² Acute symptoms of COPD are managed with short-acting inhaled bronchodilators.

The LAAC tiotropium, glycopyrronium, aclidinium, and umeclidinium are indicated for long-term maintenance treatment of COPD. Tiotropium, glycopyrronium, and umeclidinium are prescribed once daily, whereas aclidinium is prescribed twice daily.⁵⁻⁸ Three recent network

meta-analyses of randomized controlled trials have demonstrated greater efficacy of LAAC compared with LABA and/or placebo in terms of improving quality of life and reducing the risk of hospitalization for COPD exacerbations. However, treatment adherence and prolonged persistence are necessary to obtain the benefits of LAAC.⁹⁻¹¹

The theoretical definition of adherence is the extent to which a patient complies with the prescribed dosing regimen of a medication and that of persistence is the continuation of the medication for the prescribed duration.^{12,13} However, the operationalization of those definitions varies between studies. The proportion of days covered (PDC) and the medication possession ratio (MPR), two measures of adherence commonly used in administrative database studies, ranged from 39% to 88% and from 38% to 65%, respectively, over the first year after starting a LAAC treatment episode in Canadian, American, and Dutch COPD patients.¹⁴⁻¹⁷ Observational studies based on administrative databases in the United States of America also revealed that only 20% to 40% of patients initiating a LAAC treatment episode had a mean MPR \geq 80% in the first year.^{14,18} The proportion of patients persisting to LAAC beyond the first year of treatment is also low, ranging from 22% to 64%, in Canadian, American, Dutch, and French patients.¹⁷⁻²⁰ Despite the high rate of treatment cessation during the first year, these studies did not evaluate the proportion of patients who restart a LAAC treatment and did not assess the adherence and persistence of that subsequent treatment episode.

Our objectives were to estimate 1-year adherence and 5-year persistence for COPD patients initiating a LAAC treatment episode and the likelihood of starting a subsequent episode within 5 years of cessation of the initial episode. We also estimated the 1-year adherence and 5-year persistence of the subsequent LAAC treatment episode.

Methods

Study Design and Patients

We designed this as a retrospective, population-based cohort study. The cohort was reconstructed by linking two large administrative databases from the Canadian province of Québec, the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) and the Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière (MED-ECHO) databases. The RAMQ database contains prescription claims data for residents of Québec who are covered by public drug insurance, which represents about 42% or 3.5 million people (approximately 90% of residents aged ≥ 65 years, 30% of residents aged < 65 years and not receiving social benefits, and 100% of residents receiving social benefits). The MED-ECHO database is a provincial database that records data on acute care hospitalizations for all residents of Québec. Data from the RAMQ and MED-ECHO databases were linked with approval from the Commission d'Accès à l'Information du Québec. This study was approved by the Ethics Committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal.

The cohort inclusion criteria were: (1) at least one diagnosis of COPD (International Classification of Diseases [ICD]-9 codes: 491, 492, or 496; ICD-10 codes: J41, J43, or J44)

recorded in the RAMQ or MED-ECHO databases between October 1, 2003 and March 31, 2014, and (2) at least one prescription claim for a LAAC (tiotropium, glycopyrronium, or aclidinium) on or after the date of the first diagnosis of COPD recorded between October 1, 2003 and March 31, 2014. The first LAAC, tiotropium, was introduced on October 1, 2003 and umeclidinium was not available during the study period. Cohort entry was defined as the date of the first LAAC prescription claim in patients who met inclusion criteria 1 and 2, and the following criteria: (3) age ≥ 40 years (i.e. age group with the highest prevalence of COPD), (4) coverage by RAMQ public drug insurance in the previous year, and (5) no claim for a LAAC prescription in the previous year.

LAAC Treatment Episodes

A LAAC treatment episode is defined as a period of use of a LAAC and corresponds to the time spent between the first filled prescription and the last prescription before the treatment is stopped. We considered up to two LAAC treatment episodes between October 1, 2003 and March 31, 2014. For every patient in the cohort, the first treatment episode began at cohort entry. For patients who stopped the use of their LAAC, we identified those who started it again in the next five years. The subsequent treatment episode began on the date a LAAC prescription was claimed again. Treatment cessation was defined as no claim for a LAAC prescription for at least 90 days (grace period) from the first day of the last filled prescription. We selected the grace period based on preliminary analyses where we found that 99% of the LAAC prescription claims were for 90 days or less.

Outcomes

Adherence to LAAC (any type) was measured with the PDC in the year following the initiation of a treatment episode, among patients followed up for ≥ 90 days. The PDC was defined as the total number of days of LAAC supply dispensed up to 1 year following treatment initiation divided by the number of days of follow-up available for that year.¹³ A PDC of $\geq 80\%$ was also used to identify adherent patients. Adherence was measured in the LAAC treatment episode initiated at cohort entry for all patients and in the subsequent episode for patients who stopped and started again a LAAC treatment.

Persistence to LAAC was evaluated over 5 years and was defined as the continuous claim of LAAC prescriptions until treatment cessation, as defined above with the 90-day grace period. Switches between LAAC molecules were not considered as treatment cessation. Persistence was assessed for the LAAC treatment episode initiated at cohort entry for all patients and in the subsequent episode for patients who stopped and started again a LAAC treatment.

Statistical Analyses

The patients' characteristics at cohort entry are described using means and standard deviation (SD) for continuous variables, and frequencies and percentages for categorical variables. The following variables were considered: age (≥ 40 to < 65 , or ≥ 65 years), sex, socioeconomic status (no social benefit, guaranteed income supplement, or last-resort financial assistance), LAAC prescribed (tiotropium, glycopyrronium, or aclidinium), specialty of the prescribing

physician (family physician, pulmonologist, or other specialist), and area of residence at COPD diagnosis (urban or rural).

We calculated the frequencies and percentages of patients who filled at least one prescription for a controller medication (none, LABA only, inhaled corticosteroid [ICS] only, or ICS and LABA) or a rescue medication (none, short-acting anticholinergic [SAAC] only, short-acting beta-2 agonist [SABA] only, or SABA and SAAC) in the year before cohort entry. In addition, we calculated the frequencies and percentage of patients with at least one hospitalization for COPD (i.e. hospitalization associated with an admission for or primary diagnosis of COPD), at least one emergency department visit for COPD, at least one ambulatory medical visit for COPD, at least one filled prescription of an oral corticosteroid for COPD (claimed ≤ 5 days after a medical service for COPD), at least one filled prescription of antibiotics for COPD (claimed ≤ 5 days after a medical service for COPD), at least one hospitalization for any cause, or at least one emergency department visit for any cause. We also determined the mean number and SD of ambulatory medical visits for any cause and the Charlson/Romano comorbidity score in the year before cohort entry. We assessed the reason for ending follow-up (e.g. death, end of study [March 31, 2014], or end of RAMQ drug insurance coverage) and the duration of follow-up.

For adherence in the LAAC treatment episodes, we calculated the mean and 95% confidence interval (CI) of the PDC, and the proportion of patients with a mean PDC $\geq 80\%$. Adherence

to LAAC was compared between all patients who initiated a treatment episode at cohort entry and those who initiated a subsequent treatment episode using a two-tailed unpaired *t* test.

Treatment persistence in the treatment episodes was estimated from Kaplan–Meier curves as the proportion of patients persisting with LAAC over time. In sensitivity analyses, we varied the grace period: (1) 60 or 120 days after the date of the last LAAC prescription claim, and (2) two times the duration of the last LAAC prescription after the last day of the prescription. We tested whether persistence was significantly different between the treatment episodes using a log-rank test.

Finally, using the life-table method, we estimated the monthly hazard and 95% CI of starting a subsequent LAAC treatment episode within 5 years of cessation of the treatment episode initiated at cohort entry.²¹ We also estimated the cumulative incidence and 95% CI of patients who started a subsequent LAAC treatment episode over 5 years.

The significance threshold was set at 0.05 for all tests. All analyses were performed using SAS software version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

As presented in Table 1, 113 435 COPD patients initiated a LAAC treatment episode between October 1, 2003 and March 31, 2014. Seventy-eight percent of the patients were ≥ 65 years old at cohort entry and 50% were male. Sixty-three percent of patients received a guaranteed income supplement or last-resort financial assistance, and 99% claimed tiotropium at cohort entry. Prescriptions were issued by family physicians for 74% of patients. The mean follow-up time was approximately 3.5 years, with a maximum of 10.5 years.

In the year before cohort entry, controller and rescue COPD medications were filled at least once by 62% and 69% of the patients, respectively. In addition, 14% and 24% of the patients filled a prescription for an oral corticosteroid and antibiotics for COPD, respectively. Moreover, close to 16%, 23%, and 35% had at least one hospitalization, emergency department visit, and ambulatory medical visit for COPD, respectively. The proportions of patients with hospitalizations and emergency department visits for any cause were 52% and 66%, respectively. On average, patients had 11 ambulatory medical visits for any cause in the year before cohort entry.

Adherence to LAAC during the treatment episode initiated at cohort entry (i.e. PDC) was 63%, and 46% of the patients had a PDC of $\geq 80\%$ (Table 2). Adherence to LAAC during the subsequent treatment episode was significantly 8% lower (55% vs. 63%; $P < 0.0001$). Of those who had a subsequent treatment episode, only 30% had a mean PDC of $\geq 80\%$ during the subsequent LAAC treatment episode.

As shown in Figure 1, 56% of the patients persisted beyond the first year and 33% persisted beyond the 5th year of their LAAC treatment episode initiated at cohort entry. The corresponding figures were 39% and 19% among those who had a subsequent treatment episode. Persistence to the LAAC was significantly lower in the subsequent treatment episode than in the treatment episode initiated at cohort entry ($P < 0.0001$). The sensitivity analyses revealed that the length of the grace period hardly affected the shape of the Kaplan–Meier curve (Supplementary material 1).

Supplementary material 2 shows that the monthly likelihood of starting a subsequent LAAC treatment episode among patients who stopped the initial episode decreased rapidly over time, being 15% at 1 month, 2% after 1 year, and almost null after 5 years. This implies that 59% of the patients who stopped their initial LAAC treatment episode started a subsequent episode in the next year, and that an additional 20% of patients started a subsequent episode between 1 and 5 years after cessation of the initial treatment episode (Supplementary material 3).

Discussion

The present population-based retrospective study conducted using a cohort of publicly insured Canadian COPD patients revealed that adherence and persistence to LAAC were low during the treatment episode initiated at cohort entry and were even lower in the subsequent episode. In addition, the likelihood of starting a subsequent treatment episode was greatest immediately after cessation of the initial episode, with 59% of the patients starting a subsequent episode within 1 year of cessation of the initial treatment episode.

In the literature, we found only one other Canadian study using administrative databases (from Ontario) that assessed adherence and persistence to LAAC in COPD patients.¹⁶ Cramer et al., in 2007, reported a mean PDC of 88% and a persistence of 27% at 1 year after initiating a LAAC. In the present study, the corresponding values were 63% and 56%. The differences between these studies are inherent owing to differences in the operational definition of adherence. Cramer et al. defined adherence as the number of days of supply dispensed divided by the number of days between the first and last prescriptions, while we defined adherence as the total number of days of LAAC supply dispensed in the year following treatment initiation divided by the number of days of available follow-up in that year.

The difference in persistence between the two Canadian studies is unlikely to be explained by the operational definitions of persistence. Both studies used similar grace periods, being 60 days from the last day of the last filled prescription in Cramer et al. and 90 days from the first day of the last filled prescription in our study; 97% of the prescriptions were for 30 days in our

study. Patient characteristics might explain the difference in persistence, but age and sex, the only descriptive variables reported by Cramer et al., are comparable with our study.

In other studies using administrative databases in other countries, the mean PDC for LAAC ranged from 39% to 43%, which are lower than the estimates in our study.^{15,17,18} Variations in PDC estimates may be explained by differences in the patients' age and operational definitions of adherence, including consideration of switches in type of LAAC or overlapping prescription claims. However, the results of studies that used the MPR to measure adherence yielded results similar to our own.^{14,15} It is worth noting that the PDC and the MPR are equivalent when they are applied to a single medication, as in our study. Moreover, observational studies of administrative databases from other countries yielded estimates of persistence to LAAC that were similar to those observed in our study in Canada.^{14,15,19,20}

A strength of this study is its large sample size, representing a population-based cohort of COPD patients, that allowed us to determine reliable estimates of real-world adherence and persistence to LAAC. In addition, we used validated operational definition of COPD to identify study patients.²² Another strength of our study is that we had access to very detailed information about prescription claims for the adherence analysis, and extensive follow-up for the persistence analysis. Finally, this is the first study to estimate the likelihood of initiating a subsequent LAAC treatment episode after stopping a prior episode, and to compare adherence and persistence between the two treatment episodes.

Despite the strengths, our study has some limitations that should be kept in mind when interpreting the results. Exposure to LAAC was based on prescription claims, which might not represent the actual intake of the medication. In addition, the proportion of patients who started a subsequent LAAC treatment episode might have been overestimated because 1% of the patients received prescriptions longer than our 90-day grace period, without a possibility of renewing the prescription in that time. These patients were erroneously considered to have stopped their initial treatment episode and started a subsequent treatment episode. Moreover, some patients may hoard medication (i.e. keep an extra supply of medication to stay ahead of refills). Therefore, it is possible we considered that they stopped their treatment episodes because no prescriptions were claimed while, in reality, they were still using leftovers from previous claims. Similarly, medication samples might have contributed to this phenomenon. It was also not possible to measure the severity of COPD with the forced expiratory volume in one second. However, 16% and 23% had a hospitalization and an ED visit for COPD in the year prior to cohort entry, which suggests an exacerbation history and could be used as a proxy for moderate to severe COPD. Statistically, we did not evaluate the data for normality of distribution. However, it was not required according to the central limit theorem and our large sample size.²³ The external validity of our study is good for patients over 65 years, but might be limited for patients aged 40–65 years, because only 30% of Quebecers aged less than 65 years are covered by the RAMQ public drug insurance. Furthermore, our results may not be generalized to patients without drug insurance or to patients with more restrictive private drug insurance.

In COPD, as in many chronic diseases, the full benefit of the prescribed treatment cannot be attained without adherence and persistence to the prescribed medications. Our results suggest that the likelihood of a patient resuming treatment decreases as the time since treatment cessation grows. We believe that pharmacists are in a favorable position to detect treatment cessation quickly, because they have access to exclusive data about medication refills and meet the patients on a regular basis

In conclusion, our retrospective population-based cohort study revealed that adherence and persistence to LAAC, mainly tiotropium, were low among publicly insured Canadian COPD patients. The likelihood to start a subsequent LAAC treatment episode was greatest shortly after the initial episode was stopped, and decreased rapidly over time. Considering our results, we believe that LAAC cessation should be detected quickly by healthcare professionals in order to implement timely interventions to optimize COPD treatment.

Acknowledgements

The authors would like to thank the RAMQ and MED-ECHO for providing the data used in this study.

Funding

This study was supported by an investigator-initiated study grant from AstraZeneca.

References

1. Adedoye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J Glob Health 2015;5:020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease: global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Bethesda, MD: World Health Organization/National Heart, Lung, and Blood Institute, 2017. <http://www.goldcopd.org/> (accessed 2017 June 15).
3. World Health Organization: The top 10 causes of death. Washington, DC. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (accessed 2017 June 15)
4. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit: Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality. Chicago, IL. <http://www.lung.org/assets/documents/research/copd-trend-report.pdf> (accessed 2017 June 15)
5. Product information. Spiriva (Tiotropium bromide). Burlington, ON: Boehringer Ingelheim, August 2012.

6. Product information. Seebri breezhaler (Glycopyrronium bromide). Dorval, QC: Novartis Pharmaceuticals, July 2015.
7. Product information. Tudorza genuair (Aclidinium bromide). Mississauga, ON: Almirall, July 2013.
8. Product information. Incruse ellipta (Umeclidinium bromide). Mississauga, ON: GlaxoSmithKline, January 2015.
9. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2014:CD010844. doi: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.
10. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD009157. doi: 10.1002/14651858.CD009157.pub2
11. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015:CD009157. doi: 10.1002/14651858.CD009157

12. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44-7. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
13. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006;40:1280-88. doi: 10.1345/aph.1H018
14. Wurst KE, St Laurent S, Mullerova H, Davis KJ. Characteristics of patients with COPD newly prescribed a long-acting bronchodilator: a retrospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1021-31. doi: 10.2147/COPD.S58258
15. Breckveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, Lammers JWJ, Herings RMC. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respir Med* 2007;101:1398-405. doi: 10.1016/j.rmed.2007.01.025
16. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, et al. Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med* 2011;105:435-41. doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.006

17. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007;14:25-9. doi: 10.1155/2007/161652
18. Halpern R, Baker CL, Su J, et al. Outcomes associated with initiation of tiotropium or fluticasone/salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:375-88. doi: 10.2147/PPA.S19991
19. Penning-van Beest F, van Herk-Sukel M, Gale R, Lammers JW, Herings R. Three-year dispensing patterns with long-acting inhaled drugs in COPD: a database analysis. *Respir Med* 2011;105:259-65. doi: 10.1016/j.rmed.2010.07.007
20. Laforest L, Ritleng C, Desamericq G, Van Ganse E. Twelve-month persistence of COPD therapy after initiation in patients aged 50 and over: Results from an observational survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:S257-8. doi: 10.1002/pds.1806
21. Cox D. R. Regression Models and Life Tables. *J R Stat Soc Series B Methodol* 1972;34:187-220.
22. Gershon AS, Wang C, Guan J, Vasilevska-Ristovska J, Cicutto L, To T. Identifying individuals with physician diagnosed COPD in health administrative databases. *COPD* 2009;6:388-94. doi: 10.1080/15412550903140865

23. Rice, J. Limit Theorems. In: Rice, J, eds. Mathematical Statistics and Data Analysis. Belmont, CA: Duxbury Press, 2006:177-87.

Table 1. Characteristics of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Initiating a Long-Acting Anticholinergics Treatment Episode at Cohort Entry

n = 113 435	
At cohort entry date^a	n (%)^b
Age, in years (mean ± SD)	72.5 ± 10.5
≥ 40 to < 65	24 707 (21.8)
≥ 65	88 728 (78.2)
Male	57 028 (50.3)
LAAC ^c	
Tiotropium	112 075 (98.8)
Glycopyrronium	1 303 (1.2)
Aclidinium	57 (0.1)
Specialty of the prescribing physician	
Family physician	83 521 (73.8)
Pulmonologist	23 593 (20.9)
Other specialist	6 321 (5.6)
In the year prior to cohort entry	
Controller medications	
No controller medication	43 480 (38.3)
LABA only	3 494 (3.1)
ICS only	27 264 (24.0)
ICS and LABA	39 197 (34.6)
Rescue medications	
No rescue medication	35 218 (31.1)

	n = 113 435
SAAC only	3 084 (2.7)
SABA only	33 665 (29.7)
SABA and SAAC	41 468 (36.6)
≥ 1 hospitalization for COPD	17 848 (15.7)
≥ 1 ED visit for COPD	25 655 (22.6)
≥ 1 ambulatory medical visits for COPD	40 204 (35.4)
≥ 1 prescription of OCS for COPD	15 402 (13.6)
≥ 1 prescription of antibiotics for COPD	26 867 (23.7)
≥ 1 hospitalization for any cause	58 675 (51.8)
≥ 1 ED visit for any cause	75 210 (66.3)
Number of ambulatory medical visits for any cause (mean ± SD)	10.7 ± 10.9
Charlson/Romano score (excluding COPD) (mean ± SD)	2.0 ± 2.3
Reason for end of follow-up	
Death	39 206 (34.6)
End of study (March 31, 2014)	64 146 (56.6)
End of drug insurance coverage	10 083 (8.9)
Follow-up, in years (mean ± SD)	3.4 ± 2.4

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ED, emergency department; ICS, inhaled corticosteroids; LAAC, long-acting anticholinergics; LABA, long-acting beta-2 agonists; OCS, oral corticosteroids; SAAC, short-acting anticholinergics; SABA, short-acting beta-2 agonists; SD, standard deviation.

^aCohort entry corresponds to the initiation of the LAAC treatment episode.

^bValues are frequency (percentage) unless otherwise specified.

^cUmeclidinium was not available in the province of Québec between October 1, 2003 and March 31, 2014.

Table 2. Adherence to Long-Acting Anticholinergics in the Year Following the Initiation of the Treatment Episodes

	n^a	Mean PDC (%) (95% CI)	PDC ≥ 80% (%)	p- value^b
Treatment episode initiated at cohort entry	106 491	63.1 (62.9-63.3)	45.5	<
Subsequent LAAC treatment episode ^c	38 141	55.0 (54.7-55.3)	30.2	0.0001

Abbreviations: CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LAAC, long-acting anticholinergics; PDC, proportion of days covered.

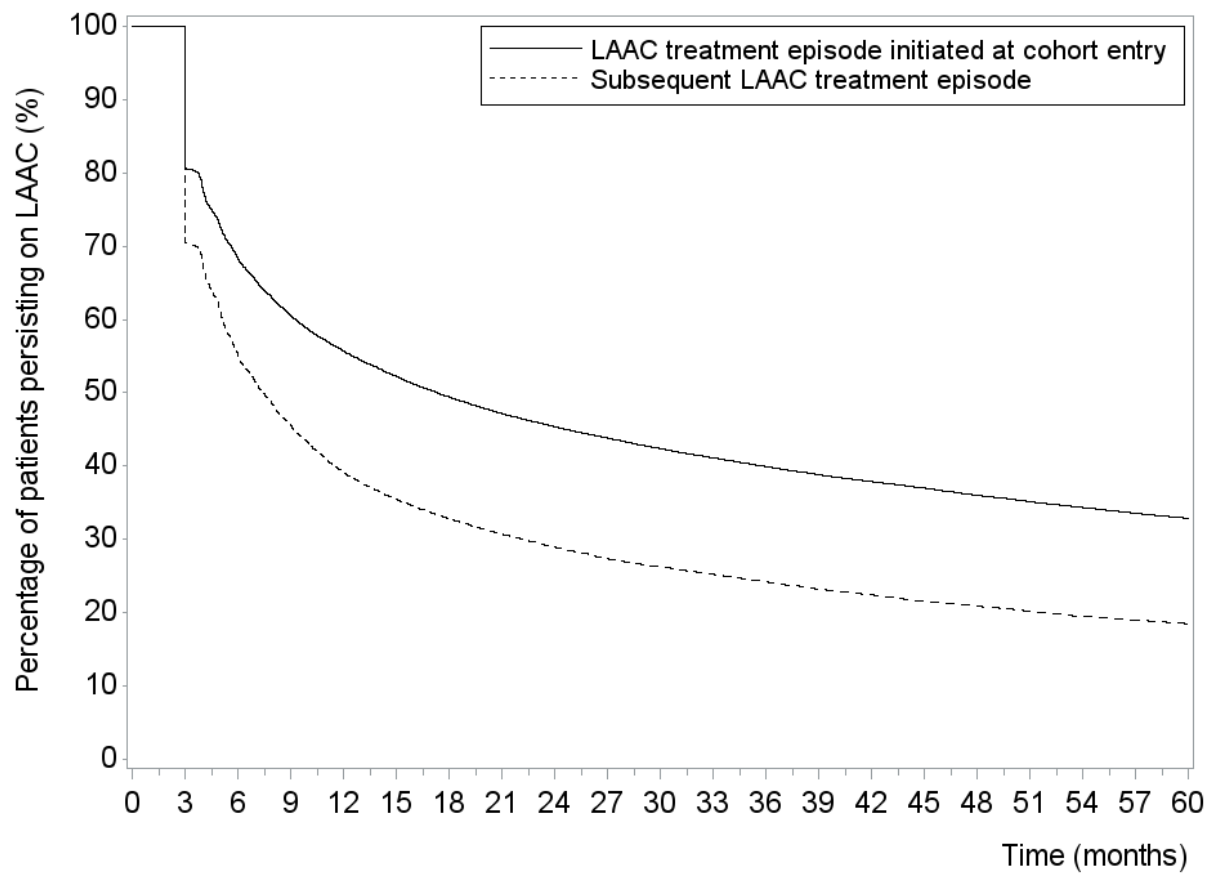
^aCOPD patients with a minimum of 90 days of follow-up.

^bP-value for the difference in mean PDC between the treatment episodes.

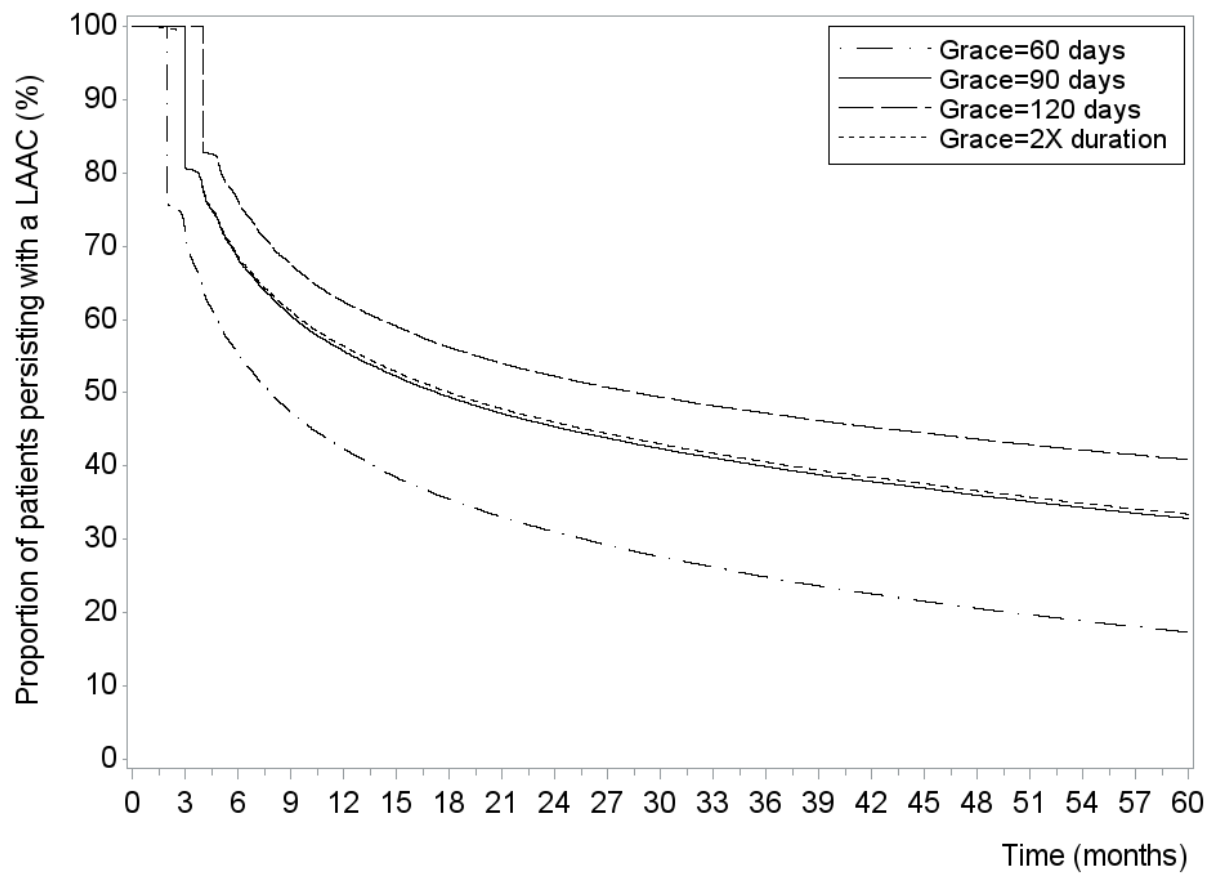
^cInitiation in the five years following the end of the LAAC treatment episode initiated at cohort entry.

Figures captions

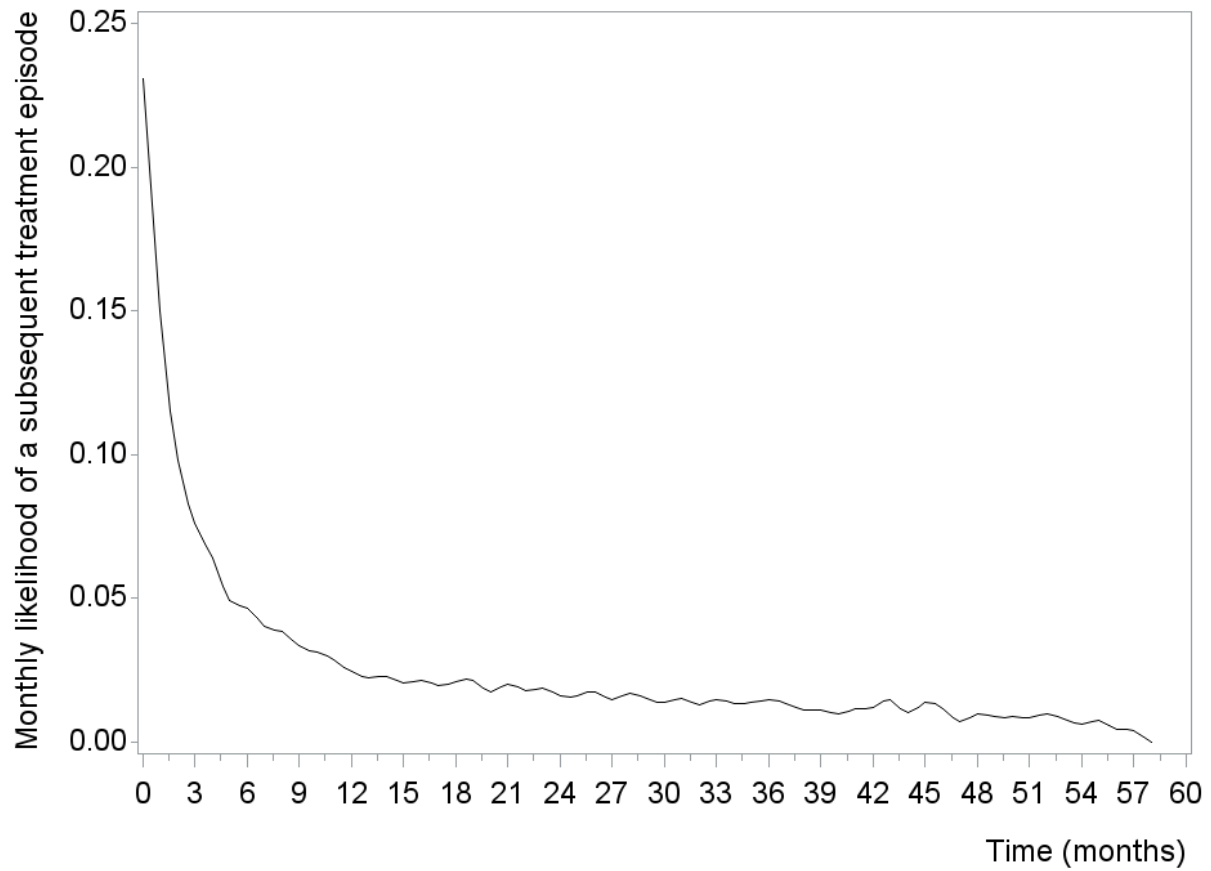
Figure 1. 5-Year Persistence to Long-Acting Anticholinergics Following the Initiation of the Treatment Episodes (90-day Grace Period)



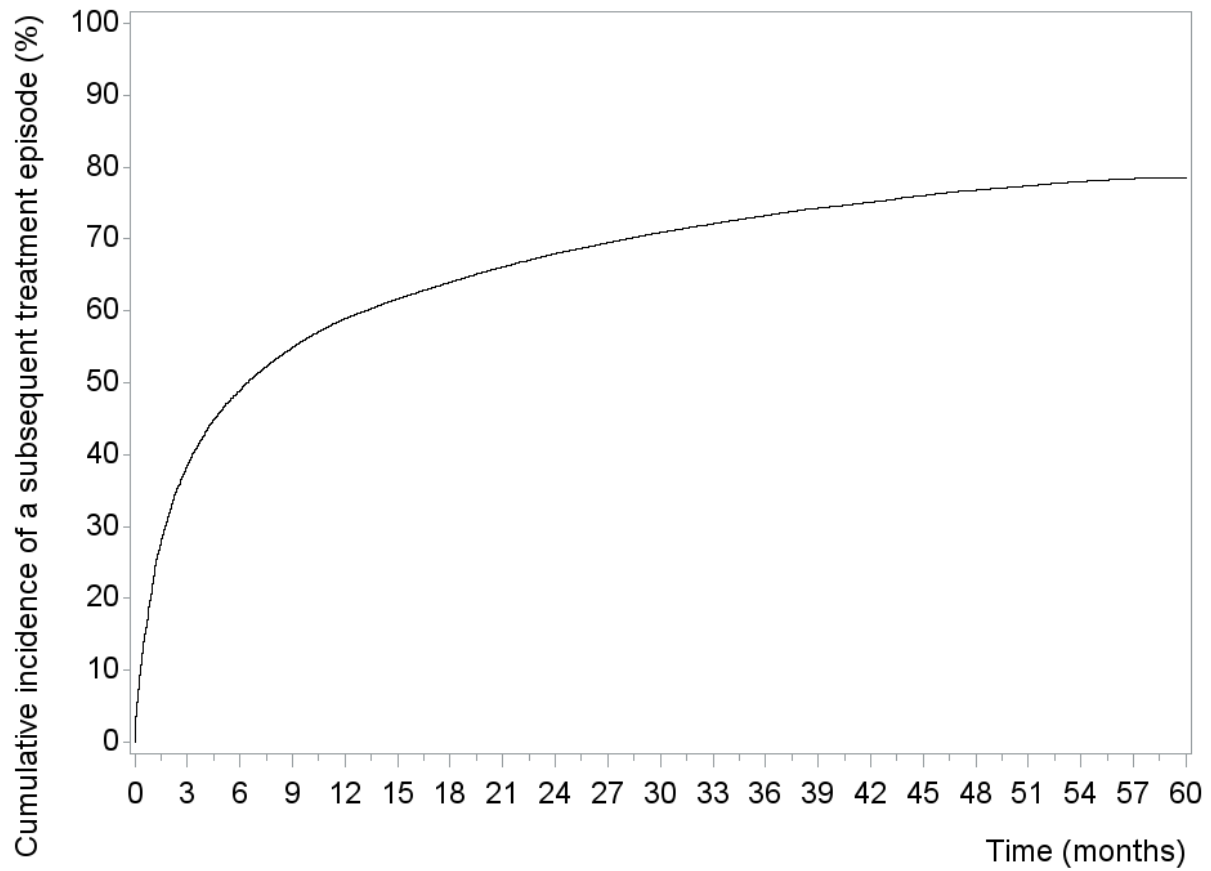
Supplementary material 1. 5-Year Persistence to Long-Acting Anticholinergics Following the Initiation of the Treatment Episode Initiated at Cohort Entry



Supplementary material 2. Monthly Likelihood of Initiating a Subsequent Treatment Episode with a Long-Acting Anticholinergic within 5 Years after the Treatment Episode Initiated at Cohort Entry was Stopped



Supplementary material 3. Cumulative Incidence of Initiating a Subsequent Treatment Episode with Long-Acting Anticholinergic within 5 Years of the End of the Treatment Episode Initiated at Cohort Entry



Chapitre 5 : Discussion

Ce chapitre comporte la discussion des résultats de ce projet de recherche. La discussion générale, les forces et les limites constituent les sections principales de ce chapitre.

5.1 Discussion générale

La MPOC représente un problème de santé publique important qui est la cause de morbidité et de mortalité partout dans le monde. Des millions de personnes souffrent de cette maladie pendant de nombreuses années et meurent prématurément de ses complications.³ Le fardeau socioéconomique associé à la MPOC augmentera dans les prochaines décennies puisque la population est vieillissante et exposée aux facteurs de risque de la MPOC. Il est donc primordial de contrôler efficacement l'évolution de cette maladie à l'aide d'interventions non pharmacologiques et de traitements pharmacologiques. La prescription des traitements pharmacologiques doit être guidée par la connaissance de l'état de santé du patient par le médecin prescripteur, incluant les maladies concomitantes du patient. De plus, l'initiation et le renforcement des bonnes habitudes de prise du médicament doivent être effectués par les professionnels de la santé de manière routinière dans le plus grand intérêt des patients atteints de la MPOC.

Dans cette optique, mes travaux de recherche avaient pour objectif de décrire une cohorte de patients MPOC en situation réelle avant et après la prescription d'un ACLA. Afin de guider le médecin prescripteur dans sa pratique clinique, ce projet de recherche visait à estimer la prévalence des facteurs de risque d'effets secondaires anticholinergiques, soit la polypharmacie, l'IRC et, chez les hommes, l'HBP, dans l'année précédant le début d'un traitement avec un ACLA. Puis, ce projet avait pour objectif d'évaluer l'incidence d'un effet secondaire anticholinergique associé aux ACLA, la RUA, dans l'année suivant la prescription d'un ACLA, et ce, en fonction des facteurs de risque. Finalement, ce projet de recherche visait à estimer l'adhésion et la persistance aux ACLA dans cette même cohorte.

5.1.1 Retour sur les résultats

Ce projet de recherche montre que la majorité des patients MPOC nouvellement traités avec un ACLA sont âgés et bénéficient du supplément garanti du revenu ou d'une aide financière de dernier recours. Les médecins de famille et les pneumologues sont responsables de la majorité des prescriptions d'ACLA. Le tiotropium est l'ACLA le plus fréquemment prescrits par ces médecins. Dans l'année précédant la prescription d'un ACLA, les patients MPOC utilisent de manière importante les services de santé, incluant les médicaments, les hospitalisations, les visites à l'urgence et les visites médicales ambulatoires. Cette utilisation intensive des services de santé indique que les patients souffrent de symptômes respiratoires et ont un historique d'exacerbation dans l'année précédant la prescription de l'ACLA. De plus, le score de comorbidité de Charlson/Romano montre que les patients souffrent en moyenne d'au moins une autre comorbidité.

Dans l'année précédant la prescription d'un ACLA, la prévalence de la polypharmacie est très élevée, tandis que l'IRC et, chez les hommes, l'HBP affectent des proportions moins importantes, mais tout aussi préoccupantes, des patients MPOC. Dans l'année suivant la prescription d'un ACLA, l'incidence de la RUA augmente significativement en fonction de la polypharmacie, de l'IRC et, chez les hommes, de l'HBP.

L'adhésion et la persistance sont faibles dans l'année suivant l'initiation d'un épisode de traitement avec un ACLA. Parmi les patients qui ont interrompu le premier épisode, la probabilité d'initier un second épisode diminue dans le temps, avec la moitié des patients qui débutent le second épisode dans l'année suivant l'arrêt du premier. L'adhésion et la persistance sont encore moins élevées durant le second épisode de traitement en comparaison à l'épisode de traitement initié à l'entrée dans la cohorte.

5.2 Forces

5.2.1 Forces du projet de recherche

L'une des forces principales de ce mémoire est l'utilisation de banques de données administratives. Les banques de données comme la RAMQ et MED-ECHO reflètent ce qui se passe réellement dans la population en ce qui concerne les renouvellements d'ordonnances. De plus, les banques de données administratives permettent l'accès à des données très détaillées sur les médicaments dispensés en pharmacie communautaire, et ce, sur de très longues périodes de temps et chez un très grand nombre de patients. En effet, pour la réalisation de ce mémoire, une cohorte de 113 435 patients MPOC a été utilisée et a assuré la précision des estimations lors des analyses statistiques. Une telle taille d'échantillon n'est pas concevable dans le cadre d'un essai clinique randomisé contrôlé ou d'une étude de cohorte prospective. De plus, l'acquisition de données administratives est relativement rapide et à peu de frais. En comparaison avec les données colligées par le biais de questionnaires ou dans les essais cliniques randomisés contrôlés, les données administratives sont objectives et représentent une situation réelle.

Une autre force est l'utilisation d'une définition opérationnelle validée pour identifier la MPOC dans la cohorte de patients. Lors de son étude de validation dans une banque de données administratives de l'Ontario, cette définition opérationnelle de la MPOC a démontré une sensibilité de 85,0% et une spécificité de 78,4%.⁷¹ Cette définition a été validée en comparaison des diagnostics documentés dans des dossiers médicaux révisés par un panel d'experts en santé respiratoire.

Finalement, ce mémoire est le premier à décrire une cohorte de patients MPOC en situation réelle avant et après la prescription d'un ACLA pour guider le médecin prescripteur dans sa pratique clinique courante.

5.2.2 Premier article

Une des forces du premier article est l'utilisation d'une définition validée de l'IRC.¹⁶² En effet, cette définition a été examinée en comparaison avec des dossiers médicaux et a démontré une sensibilité de 81,8% et une spécificité de 99,6%. Bien que l'étude de validation ne considérait que des codes de la CIM-9, il a été possible de compléter la définition opérationnelle de l'IRC à l'aide des codes de la CIM-10 correspondants pour la conduite de cette étude. Ceci étant dit, la RAMQ ne collige que des codes diagnostiques de la CIM-9 et MED-ECHO ne contient que des codes diagnostiques de la CIM-9 jusqu'au 31 mars 2006.

Cet article est le premier à examiner la prévalence de la polypharmacie, de l'IRC et, chez les hommes, de l'HBP dans l'année précédant la prescription d'un ACLA. De plus, aucune étude n'avait rapporté l'impact de la polypharmacie et de l'IRC sur le taux de RUA dans l'année suivant la prescription d'un ACLA.

5.2.3 Deuxième article

La force principale de cet article est l'estimation de l'adhésion et de la persistance aux ACLA au-delà d'un premier épisode de traitement chez les patients MPOC en situation réelle. Les études publiées précédemment à ce sujet ne considéraient que le premier épisode de traitement, ce qui ne permettait pas d'examiner la prise du médicament suite à un arrêt du traitement.

Cet article est le premier à évaluer la probabilité d'initier un deuxième épisode de traitement dans les cinq années suivant l'arrêt du premier. L'analyse de cette probabilité a permis d'émettre des recommandations au niveau de la pratique pharmaceutique. Puisque les pharmaciens ont facilement accès à des données sur les médicaments dispensés et rencontrent les patients sur une base régulière, ils seraient dans une excellente position pour détecter l'arrêt d'un traitement et effectuer une intervention auprès des patients concernés. Cette interprétation clinique n'avait jamais été publiée dans la littérature jusqu'à ce jour.

5.3 Limites

5.3.1 Limites du projet de recherche

L'une des principales limites de ce mémoire est l'utilisation de données sur le renouvellement d'ordonnances pour mesurer l'exposition aux médicaments. En effet, le renouvellement d'ordonnances à la pharmacie ne correspond pas nécessairement à la prise du médicament par le patient à la maison. Ainsi, il est impossible de garantir l'exposition des patients aux ACLA. À l'opposé, une autre limite est qu'une proportion plus ou moins importante de patients aurait pu être exposée aux ACLA avant l'entrée dans la cohorte. En effet, même si l'inclusion des patients exige qu'il n'y ait aucun service pour une ordonnance d'ACLA durant l'année précédant l'entrée dans la cohorte, il est possible que des patients aient renouvelé un ACLA avant cette année-là. Ceci étant dit, un critère plus sensible aurait été l'inclusion des patients sans aucun service pour une ordonnance d'ACLA durant les deux ou trois années précédant l'entrée dans la cohorte. Or, un tel critère d'inclusion aurait réduit significativement la taille d'échantillon et la généralisabilité des résultats, surtout pour les patients de moins de 65 ans. Le critère d'inclusion utilisé dans ce projet de recherche est un compromis entre la validité interne et la validité externe.

Une autre limite est qu'il n'y a aucune mesure directe de la sévérité de la MPOC des patients. En effet, les symptômes respiratoires et l'historique d'exacerbations sont généralement déterminés à l'aide d'un ensemble de données mesurées en clinique (e.g. VEMS, FVC, mMRC, CAT, etc.) qui ne sont pas compilées dans les banques de données de la RAMQ ou de MED-ECHO. Il n'est donc pas possible de déterminer l'impact précis de la sévérité de la MPOC sur les issues mesurées et sur la généralisation des résultats. Or, des mesures proxy comme l'utilisation des services de santé, le renouvellement d'ordonnances prescrites pendant les épisodes d'exacerbation ou la spécialité du médecin prescripteur, permettent d'estimer la sévérité de la MPOC chez les patients de la cohorte.

5.3.2 Premier article

Dans le premier article, les définitions opérationnelles de la polypharmacie, de l'HBP et de la RUA utilisées n'ont pas été validées. Il est donc possible que les analyses considèrent des patients faux positifs et, à l'opposé, ne prennent pas en considération des patients faux négatifs. Il n'est pas possible d'estimer les proportions respectives de ces patients ni l'impact de ceux-ci sur les prévalences de la polypharmacie, de l'HBP et de la RUA. Lorsque possible, l'utilisation de définitions opérationnelles validées augmente la validité interne et externe des résultats.

La RUA aurait pu être causée par un ou des médicaments autres que les ACLA. En effet, l'étiologie de cet effet secondaire anticholinergique grave non fatal n'est pas entièrement connue et d'autres médicaments seraient associés à sa survenue, comme les médicaments antidépresseurs tricycliques, sympathomimétiques et anti-inflammatoires non-stéroïdiens.⁴³ Dans le même ordre d'idée, la durée de la prescription, l'adhésion et la persistance aux ACLA ainsi que plusieurs variables confondantes non mesurées n'ont pas été pris en compte dans l'incidence de la RUA. L'inclusion de ces variables et l'exclusion des patients ayant souffert d'une RUA avant l'entrée dans la cohorte auraient permis d'étudier la relation causale entre la prise de l'ACLA et l'incidence de la RUA.

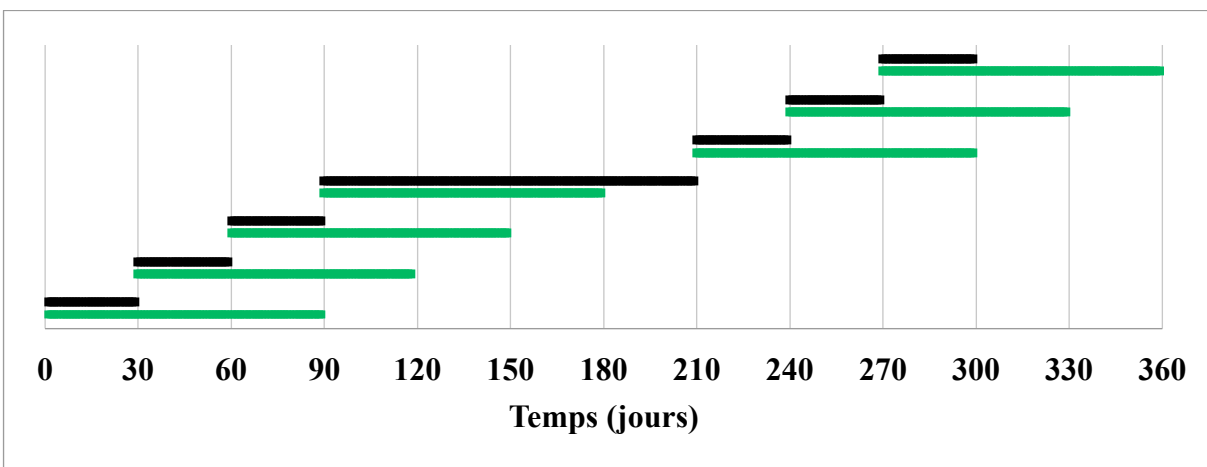
5.3.3 Deuxième article

Dans le deuxième article, l'analyse de la persistance aux ACLA a été effectuée à l'aide d'une période de grâce de 90 jours à partir de la date de renouvellement de l'ordonnance. Cette durée a été choisie dans le but d'allouer une période de temps adéquate pour renouveler l'ordonnance et suite à des analyses préliminaires qui ont montré que 99% des renouvellements d'ordonnances étaient pour une durée de 90 jours ou moins. Ainsi, la période de grâce de 90 jours est une limite pour 1% des renouvellements d'ordonnances dans cette cohorte. En effet, ces patients ont été considérés à tort comme non persistants alors qu'ils avaient encore des médicaments à la maison. De plus, ces patients ont été considérés comme ayant débuté un autre épisode de traitement qui était, en réalité, la suite de l'épisode de

traitement débuté à l'entrée dans la cohorte. Cette limite a pour conséquence de (1) sous-estimer la persistance aux ACLA et de (2) surestimer la proportion de patients qui ont débuté un deuxième épisode de traitement. Un exemple de cette situation est schématisé à la Figure 7.

Dans la Figure 7, le jour 0 représente l'entrée dans la cohorte. Chaque doublet constitué d'une ligne noire et d'une ligne verte représente un renouvellement d'ordonnance pour une prescription d'ACLA chez un patient MPOC. La ligne noire est la durée de la prescription et la ligne verte est la période de grâce (c.-à-d. 90 jours à partir de la date de renouvellement de l'ordonnance). Un total de sept renouvellements d'ordonnances est schématisé pendant les 360 jours représentés dans la figure. En commençant au jour 0, ce patient renouvelle consécutivement trois fois son ordonnance pour une durée de 30 jours jusqu'au jour 90 où il renouvelle son ordonnance pour une durée de 120 jours. À partir du jour 181, ce patient est (1) considéré à tort comme non persistant et (2) met fin à son épisode de traitement débuté au jour 0 puisqu'il n'a pas renouvelé son ordonnance depuis le jour 90 (c.-à-d. il n'a pas renouvelé son ordonnance pour une durée supérieure à 90 jours). À son prochain renouvellement d'ordonnance, soit au jour 210, il débutera un deuxième épisode de traitement. En réalité, ce patient n'est pas véritablement dans un deuxième épisode de traitement, mais plutôt dans la suite de son épisode de traitement débuté à l'entrée dans la cohorte.

Figure 7. Séquence de renouvellements d'ordonnances d'un patient sur un an, incluant la durée de la prescription et la période de grâce



Comme soulevé précédemment, une limite du deuxième article est que l'épisode de traitement suivant pourrait être la suite de l'épisode de traitement débuté à l'entrée dans la cohorte. Cette situation se produit si les patients renouvellent une ordonnance pour une durée supérieure à 90 jours (voir Figure 7) ou accumulent des médicaments à la maison. Dans le second cas, il est possible que l'épisode de traitement débuté à l'entrée dans la cohorte ait été considéré comme arrêté alors qu'en réalité le patient utilisait des médicaments de surplus provenant de renouvellements d'ordonnances antérieures. Parmi les patients qui ont débuté un deuxième épisode de traitement, une analyse supplémentaire a montré que la durée médiane entre la fin du premier épisode et le début du deuxième épisode était de 150 jours. Ainsi, les patients ont besoin d'accumuler l'équivalent de cinq renouvellements d'ordonnances d'une durée de 30 jours pour couvrir la totalité du temps entre les deux épisodes de traitement. Ce phénomène est possible, mais son effet est fort probablement marginal puisque les médicaments de surplus doivent être renouvelés à la pharmacie pour être servis aux patients. Ces médicaments sont donc inclus dans l'analyse au moment de leurs renouvellements.

5.4 Validité des estimations

Cette section inclut une discussion de la validité des estimations de la prévalence de la polypharmacie, de l'IRC, de l'HBP et de l'adhésion et de la persistance aux ACLA.

5.4.1 Prévalence de la polypharmacie, de l'insuffisance rénale chronique et de l'hyperplasie bénigne de la prostate

Puisque la cohorte n'a pas été sélectionnée complètement au hasard, l'échantillon de patients MPOC n'est pas parfaitement représentatif de la population de nouveaux utilisateurs d'ACLA. En effet, les estimations de la prévalence ont été obtenues à partir d'une cohorte très représentative des Québécois de 65 ans ou plus, mais peu représentative des Québécois de 40 à 65 ans. Plus précisément, la banque de données administratives de la RAMQ comprend 90% des Québécois de 65 ans ou plus, mais seulement 30% des Québécois de 65 ans ou moins qui ne reçoivent pas d'assistance sociale. Il est raisonnable de supposer que la cohorte contient un sous-ensemble des Québécois MPOC de 65 ans ou moins qui répondent à des caractéristiques

particulières, comme un plus faible statut socio-économique, et qui souscrivent au régime public d'assurance médicament de la RAMQ. Dans cette optique, il y a un biais au niveau de la représentativité de la cohorte pour les patients de moins de 65 ans.

Une très grande cohorte de patients a été utilisée pour estimer la prévalence de la polypharmacie, de l'IRC et de l'HBP. Cette importante taille d'échantillon a assuré le calcul d'estimations très précises, c'est-à-dire avec un petit intervalle de confiance. Toutefois, compte tenu de la représentativité de la cohorte, la confiance dans les prévalences estimées demeure modérée à l'échelle de la population de nouveaux utilisateurs d'ACLA pour les patients de moins de 65 ans.

Bref, la validité des prévalences estimées dans ce projet de recherche est modérée pour les patients de moins de 65 ans.

5.4.2 Adhésion aux ACLA

Dans ce projet de recherche, l'adhésion aux ACLA a été estimée avec le PDC. Une revue de la littérature publiée en 2015 rapporte que, à défaut d'un étalon d'or, la meilleure mesure de l'adhésion est obtenue par la combinaison de plusieurs méthodes de mesure.¹⁹⁸ De plus, la mesure simultanée de l'adhésion par un microsystème électromécanique, un décompte de médicaments et une entrevue par le médecin a montré la meilleure puissance prédictive comparativement à chacune des méthodes individuellement.²²⁰ Bien que le PDC ait été utilisé dans une grande quantité d'études et dans plusieurs aires thérapeutiques, cette méthode de mesure présuppose que le renouvellement d'ordonnances correspond à la prise du médicament par le patient et que le médicament est pris tel que prescrit par le médecin. Ainsi, l'estimation de l'adhésion dans ce projet de recherche peut être surestimée. Dans la littérature, les estimations de l'adhésion aux ACLA chez les nouveaux utilisateurs varient et ne sont pas obtenues dans des cohortes comparables à celle reconstruite dans le cadre de ce projet de recherche.^{61,211-213} La validité de cette estimation est modérée.

5.4.3 Persistance aux ACLA

La persistance aux ACLA a été mesurée à l'aide d'une analyse de survie où la période de grâce était d'une durée de 90 jours à partir de la date de renouvellement de l'ordonnance. À ce jour, il existe très peu de méthodes de mesure de la persistance aux médicaments et aucune comparaison entre les méthodes n'est disponible dans la littérature. Par contre, les études observationnelles menées dans des banques de données administratives ont rapporté des estimations similaires de la persistance aux ACLA.^{62,213,216,221} En somme, la validité de la persistance estimée dans ce projet de recherche est modérée.

5.5 Validité des associations

Une discussion des biais les plus fréquemment rencontrés dans les études observationnelles, c'est-à-dire le biais de sélection, le biais de confusion et le biais d'information, est présentée dans cette section. Ces biais concernent plus particulièrement les modèles d'inférence statistique dans ce projet de recherche, soit ceux utilisés pour déterminer l'impact de la polypharmacie, de l'IRC et de l'HBP sur la RUA.

5.5.1 Biais de sélection

Le biais de sélection est une erreur systématique qui provient de la méthode d'inclusion des patients et des facteurs qui influencent l'inclusion des patients dans une étude d'association ou de cause à effet.^{222,223} Ce biais se manifeste lorsque l'association entre l'exposition et la maladie diffère entre les patients qui participent et les patients qui ne participent pas à l'étude.

Bien que tous les patients aient été inclus dans la cohorte à partir des mêmes critères d'inclusion, le biais de sélection est possiblement présent dans ce projet de recherche. Puisque l'inclusion des patients dépend du type d'assurance médicaments, il est possible que les associations entre la polypharmacie, l'IRC et l'HBP et la RUA seraient différentes si les patients souscrivant à une assurance médicaments privée n'avaient pas été exclus. En effet, les patients avec l'assurance médicaments publique de la RAMQ sont en moyenne plus âgés et ont un statut socioéconomique plus faible que la population générale du Québec.²¹⁷ Bien qu'il

ne soit pas possible de prédire son orientation, le biais de sélection influence la validité des associations dans ce projet de recherche.

5.5.2 Biais de confusion

Le biais de confusion se définit comme une erreur systématique dans l'association entre l'exposition et la maladie causée par une variable confondante associée simultanément avec l'exposition et la maladie.^{222,223} Puisqu'il n'y a pas de randomisation entre les groupes exposés/non exposés, les études observationnelles sont particulièrement vulnérables au biais de confusion comparativement aux essais cliniques randomisés contrôlés.

Dans ce projet de recherche, une approche d'identification des facteurs de risque de la RUA a été utilisée plutôt qu'une approche de cause à effet. Dans ce contexte, l'évaluation du biais de confusion n'est pas pertinente. Cependant, il faut noter que certains facteurs de risque de la RUA, tels que la présence d'une masse gastro-intestinale, une lésion au cerveau et un traumatisme pelvien, n'ont pas été inclus dans les modèles de régression et ceci peut avoir modifié l'estimé des mesures d'association entre la polypharmacie, l'IRC, l'HBP et la RUA.⁴³

5.5.3 Biais d'information

Le biais d'information résulte d'une erreur systématique lors de la classification des patients au niveau de l'exposition ou de la maladie.^{222,223} Par exemple, des patients non exposés peuvent être considérés comme exposés ou des patients malades peuvent être considérés comme non malades.²²³ Ce biais se partage entre deux catégories : le biais d'information différentiel et le biais d'information non différentiel.

5.5.3.1 Biais d'information différentiel

Le biais d'information différentiel survient lorsque l'erreur systématique de mesure se produit en fonction de l'association entre l'exposition et la maladie.^{222,223} Par exemple, les mères qui ont donné naissance à des enfants ayant une malformation congénitale peuvent plus facilement fournir une liste valide et complète de leurs médicaments pris durant la grossesse (erreur systématique de classification de l'exposition causée par la maladie).²²³ Inversement, les

femmes qui prennent des suppléments hormonaux suite à la ménopause rendent visite plus fréquemment à leurs médecins et sont plus susceptibles d'être examiné pour le cancer du sein (erreur systématique de classification de la maladie causée par l'exposition).²²³

Dans ce projet de recherche, il serait raisonnable de croire que les professionnels de la santé pourraient être plus à l'affut de la survenue de la RUA chez les patients atteints de polypharmacie, d'IRC ou d'HBP. Ainsi, il y aurait une proportion plus importante de patients souffrant de RUA parmi les patients avec polypharmacie, IRC ou HBP comparativement aux patients ne souffrant pas de RUA. Ce biais a pour conséquence de surestimer l'association entre la polypharmacie, l'IRC ou l'HBP et la RUA.

5.5.3.2 Biais d'information non différentiel

Lorsque l'erreur systématique de mesure survient au hasard (c.-à-d. pas en fonction d'une variable) entre les patients exposés/non-exposés ou malades/non malades, le biais d'information est non différentiel.^{222,223}

Ce biais est possiblement présent dans ce projet de recherche puisque les définitions de la polypharmacie, de l'HBP et de la RUA n'ont pas été validées précédemment. En effet, il n'est pas possible de garantir l'exactitude de la classification des patients dans les groupes avec ou sans polypharmacie, avec ou sans HBP ou avec ou sans RUA. Dans tous les cas, ce biais réduit la capacité du modèle d'inférence statistique à détecter les facteurs de risque, c'est-à-dire que l'association estimée se dirige vers la valeur nulle. Malgré ce biais, les modèles d'inférence statistique ont permis la détection statistiquement significative de facteurs de risque.

5.6 Validité externe

Les résultats de ce projet de recherche se généralisent aux patients MPOC avant et après la prescription d'un ACLA. La validité externe de ce projet de recherche est bonne pour les patients de 65 ans ou plus puisque la banque de données administratives de la RAMQ inclut 90% des Québécois de cette tranche d'âge. À l'opposé, la validité externe est limitée pour les

patients de 40 à 65 ans, car seulement 30% des Québécois de moins de 65 ans qui ne reçoivent pas d'assistance sociale sont couverts par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ. Il est raisonnable de supposer que les patients qui ne sont pas inclus ont des caractéristiques différentes des patients qui sont inclus. Les habitudes de vie, le statut socioéconomique ou la prise des médicaments sont des exemples de caractéristiques qui pourraient différer. De plus, les résultats ne peuvent pas être généralisés aux patients sans assurance médicaments ou avec des assurances médicaments privées. En effet, les exigences requises pour souscrire à un régime d'assurance médicament privée causent la sélection de patients qui répondent à des critères précis et qui ne représentent pas la population générale.

Chapitre 6 : Conclusion

6.1 Conclusion générale

À l'aide d'une cohorte observationnelle rétrospective de 113 435 patients MPOC nouvellement traités avec un ACLA et âgés en moyenne de 73 ans, ces travaux ont permis de déterminer que la polypharmacie, l'IRC et, chez l'homme, l'HBP sont prévalent et augmentent significativement l'incidence de la RUA. Il serait donc important que les médecins prescripteurs détectent la présence de ces facteurs de risques et surveillent activement la survenue de la RUA chez les patients MPOC nouvellement traités avec un ACLA. De plus, ce projet de recherche a montré que l'adhésion et la persistance aux ACLA sont faibles chez ces patients. Puisqu'ils ont accès à des données exclusives sur le renouvellement d'ordonnances et rencontrent les patients sur une base régulière, les pharmaciens seraient dans la meilleure position pour détecter la non-adhésion et la non-persistance.

Les patients MPOC nouvellement traités avec un ACLA sont un groupe de patients qui nécessitent une attention particulière des professionnels de la santé, autant les médecins que les pharmaciens. Dès l'introduction du médicament, des interventions ciblées auprès de ces patients pourraient diminuer le fardeau socioéconomique de la maladie dans le monde.

6.2 Travaux futurs

Diverses perspectives de recherche peuvent découler de ces travaux.

Une description complète des médicaments prescrits en concomitance avec les ACLA serait une contribution considérable à ce projet de recherche. Cela permettrait de déterminer quels autres médicaments respiratoires sont prescrits avec les ACLA pour la MPOC. De plus, cette description permettrait d'évaluer le potentiel d'effet secondaire anticholinergique, comme la RUA, au-delà des ACLA. Dans le même ordre d'idée, des mesures cliniques de la fonction respiratoire seraient utiles pour déterminer avec précision la sévérité de la MPOC.

Vu l'abondance de la littérature à ce sujet, il serait important d'effectuer des analyses de sensibilité au niveau de la définition de la polypharmacie. L'étude des variations de la prévalence de la polypharmacie en fonction de la définition choisie pourrait être effectuée dans cette cohorte et permettrait de mesurer l'impact individuel des composantes de la définition.

Dans l'optique d'optimiser l'allocation des ressources dans le domaine de la santé, il serait pertinent d'identifier les caractéristiques associées à la non-adhésion qui sont spécifiques aux patients MPOC nouvellement traités avec un ACLA. Par exemple, le changement fréquent de médicament est une caractéristique modifiable qui a été associée avec une prise défailante des médicaments dans la littérature et mesurable dans les banques de données de la RAMQ et de MED-ECHO.⁶⁰ De plus, cette analyse supplémentaire permettrait de décrire et de cibler les patients MPOC qui bénéficieraient le plus d'une intervention.

Finalement, la stratification des analyses par la molécule d'ACLA permettrait l'évaluation des propriétés individuelles des molécules et, plus précisément, de l'incidence des effets secondaires anticholinergiques, de l'adhésion et de la persistance. Cette information servirait de guide lors de la prescription de la molécule d'ACLA en fonction du risque d'effets secondaires anticholinergiques chez les patients MPOC.

Bibliographie

1. Doucet M, Rochette L. *Surveillance de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) : prévalence, incidence et mortalité au Québec de 2001 à 2011*. Institut National en Santé Public du Québec;2017.
2. Statistics Canada. *The 10 leading causes of death, 2013*. Statistics Canada;2017.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease;2017.
4. Barnes PJ. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2004;117 Suppl 12A:24s-32s.
5. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
6. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
7. Barr GR, Bourbeau J, Camargo Jr CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(1).
8. Ni H, Soe Z, Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(4).
9. Ismaila AS, Huisman EL, Punekar YS, Karabis A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2495-2517.
10. D'Urzo A, Kerwin E, Overend T, D'Andrea P, Chen H, Goyal P. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies. *Current medical research and opinion*. 2014;30(3):493-508.
11. Donohue JF, Maleki-Yazdi M, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respiratory medicine*. 2013;107(10):1538-1546.
12. Trivedi R, Richard N, Mehta R, Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 2014;43(1):72-81.
13. Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonists in preventing COPD exacerbations: a network meta-analysis and meta-regression. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2015;9(1):3-15.
14. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. *SPIRIVA - Tiotropium Capsules for Oral Inhalation (18 ug tiotropium per capsule as tiotropium bromide monohydrate) - Bronchodilator*. Burlington, ON (Canada): Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.;2012.
15. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. *SEEBRI BREEZHALER - Glycopyrronium inhalation powder hard capsules - 50 mcg glycopyrronium as glycopyrronium bromide per capsule - Bronchodilator (Long-acting muscarinic antagonist)*. Dorval, QC (Canada): Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.;2015.
16. Almirall SA. *TUDORZA GENUAIR - Aclidinium bromide inhalation powder - 400 mcg aclidinium bromide - Bronchodilator (Long-acting muscarinic antagonist)*. Barcelona (Spain): Almirall, S.A.;2013.

17. GlaxoSmithKline Inc. *INCRUSE ELLIPTA - Umeclidinium (as bromide) dry power for oral inhalation - 62.5 mcg umeclidinium per oral inhalation - Inhaled Bronchodilator - Long-Acting Muscarinic Antagonist (LAMA)*. Mississauga, ON (Canada): GlaxoSmithKline Inc.;2015.
18. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest*. 2006;130(6):1695-1703.
19. Valente S, Pasciuto G, Bernabei R, Corbo GM. Do we need different treatments for very elderly COPD patients? *Respiration*. 2010;80(5):357-368.
20. Corsonello A, Scarlata S, Pedone C, et al. Treating COPD in Older and Oldest Old Patients. *Curr Pharm Des*. 2015;21(13):1672-1689.
21. Payne RA. The epidemiology of polypharmacy. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(5):465-469.
22. Noteboom B, Jenkins S, Maiorana A, Cecins N, Ng C, Hill K. Comorbidities and medication burden in patients with chronic obstructive pulmonary disease attending pulmonary rehabilitation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2014;34(1):75-79.
23. Diez-Manglano J, Barquero-Romero J, Mena PA, et al. Polypharmacy in patients hospitalised for acute exacerbation of COPD. *European Respiratory Journal*. 2014;44(3):791-794.
24. Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *Eur J Intern Med*. 2011;22(6):597-602.
25. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(12):2261-2272.
26. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *Cmaj*. 2008;179(11):1154-1162.
27. The Kidney Foundation of Canada. *Facing the Facts*. 2012.
28. NICE. *Chronic kidney disease in adults: assessment and management*. NICE;2014.
29. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
30. Gaddam S, Gunukula SK, Lohr JW, Arora P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):158.
31. Kapoor A. Benign prostatic hyperplasia (BPH) management in the primary care setting. *Can J Urol*. 2012;19 Suppl 1:10-17.
32. Jensen KM, Jorgensen JB, Mogensen P, Bille-Brahe NE. Some clinical aspects of uroflowmetry in elderly males. A population survey. *Scand J Urol Nephrol*. 1986;20(2):93-99.
33. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet*. 1991;338(8765):469-471.
34. Norman R, Nickel J, Fish D, Pickett S. 'Prostate-related symptoms' in Canadian men 50 years of age or older: prevalence and relationships among symptoms. *BJU International*. 1994;74(5):542-550.

35. Bosch JL, Hop WC, Kirkels WJ, Schroder FH. Natural history of benign prostatic hyperplasia: appropriate case definition and estimation of its prevalence in the community. *Urology*. 1995;46(3 Suppl A):34-40.
36. Sagnier PP, Girman CJ, Garraway M, et al. International comparison of the community prevalence of symptoms of prostatism in four countries. *Eur Urol*. 1996;29(1):15-20.
37. Ukimura O, Kojima M, Inui E, et al. A statistical study of the American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia in participants of mass screening program for prostatic diseases using transrectal sonography. *The Journal of urology*. 1996;156(5):1673-1678.
38. Safarinejad MR. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in a population-based study in Iranian men 40 years old or older. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(4):921-931.
39. Huh JS, Kim YJ, Kim SD. Prevalence of Benign Prostatic Hyperplasia on Jeju Island: Analysis from a Cross-sectional Community-based Survey. *World J Mens Health*. 2012;30(2):131-137.
40. Parsons JK. Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2010;5(4):212-218.
41. Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. *The Lancet*. 2003;361(9366):1359-1367.
42. Roehrborn CG. Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Med Clin North Am*. 2011;95(1):87-100.
43. Selius BA, Subedi R. Urinary retention in adults: diagnosis and initial management. *Am Fam Physician*. 2008;77(5):643-650.
44. Roehrborn CG. Acute urinary retention: risks and management. *Rev Urol*. 2005;7 Suppl 4:S31-41.
45. Birkhoff JD, Wiederhorn AR, Hamilton ML, Zinsser HH. Natural history of benign prostatic hypertrophy and acute urinary retention. *Urology*. 1976;7(1):48-52.
46. Hunter DJ, Berra-Unamuno A, Martin-Gordo A. Prevalence of urinary symptoms and other urological conditions in Spanish men 50 years old or older. *J Urol*. 1996;155(6):1965-1970.
47. Barry MJ, Floyd Jr J, Bin L, Pitts JC, Harris CJ, Albert Jr G. The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. *The Journal of urology*. 1997;157(1):10-15.
48. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(9):557-563.
49. Craigen A, Hickling J, Saunders C, Carpenter R. Natural history of prostatic obstruction. A prospective survey. *JR Coll Gen Pract*. 1969;18(87):226-232.
50. Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR, Schulman CC, Boyle P. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1997;49(6):839-845.
51. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(2):75-79.

52. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol*. 1997;158(2):481-487.
53. Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Kawachi I. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals followup study. *The Journal of urology*. 1999;162(2):376-382.
54. Ball A, Feneley R, Abrams P. The natural history of untreated "prostatism". *BJU International*. 1981;53(6):613-616.
55. Cathcart P, van der Meulen J, Armitage J, Emberton M. Incidence of primary and recurrent acute urinary retention between 1998 and 2003 in England. *The Journal of urology*. 2006;176(1):200-204.
56. Temml C, Brössner C, Schatzl G, et al. The natural history of lower urinary tract symptoms over five years. *European urology*. 2003;43(4):374-380.
57. Verhamme K, Dieleman J, van Wijk M, Bosch J, Stricker BC, Sturkenboom M. Low incidence of acute urinary retention in the general male population: the triumph project. *European urology*. 2005;47(4):494-498.
58. Klarskov P, Andersen J, Asmussen C, et al. Acute urinary retention in women: a prospective study of 18 consecutive cases. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1987;21(1):29-31.
59. Flezar M, Jahnz-Rozyk K, Enache G, et al. SOSPES: SPIRIVA(R) observational study measuring SGRQ score in routine medical practice in Central and Eastern Europe. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:483-492.
60. World Health Organization. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Switzerland 2003.
61. Wurst KE, St Laurent S, Mullerova H, Davis KJ. Characteristics of patients with COPD newly prescribed a long-acting bronchodilator: a retrospective cohort study. *International Journal of COPD*. 2014;9:1021-1031.
62. Halpern R, Baker CL, Su J, et al. Outcomes associated with initiation of tiotropium or fluticasone/salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Patient Preference and Adherence*. 2011;5:375-388.
63. O'donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease–2008 update–highlights for primary care. *Canadian Respiratory Journal*. 2008;15(Suppl A):1A-8A.
64. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010:62.
65. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *European Respiratory Journal*. 2017;49(3):1600791.
66. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *European respiratory journal*. 2005;26(2):319-338.
67. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):43-50.

68. Fletcher C. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *Bmj*. 1960;2(2):1665.
69. Jones P, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal*. 2009;34(3):648-654.
70. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD) Information Sheet. 2017; <http://www.who.int/classifications/icd/factsheet/en/>. Accessed May 17, 2017.
71. Gershon AS, Wang C, Guan J, Vasilevska-Ristovska J, Cicutto L, To T. Identifying individuals with physician diagnosed COPD in health administrative databases. *Copd*. 2009;6(5):388-394.
72. Boudreau C. Le régime public d'assurance médicaments au Québec : bénéfices et défis du système de communication interactive avec les pharmaciens. *École nationale d'administration publique de l'Université du Québec*. 2007:24.
73. Santé et Services sociaux du Québec. Source de données et métadonnées : MED-ECHO. 2016; <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documentation-sources-de-donnees-et-indicateurs/sources-de-donnees-et-metadonnees/med-echo/>. Accessed 26 juillet 2016.
74. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415.
75. Gershon AS, Wang C, Wilton AS, Raut R, To T. Trends in chronic obstructive pulmonary disease prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada, 1996 to 2007: a population-based study. *Archives of internal medicine*. 2010;170(6):560-565.
76. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/. Accessed 21 juin 2017.
77. Abubakar I, Tillmann T, Banerjee A. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-171.
78. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *The Lancet*. 2007;370(9589):741-750.
79. Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(8):599-609.
80. Ford ES, Mannino DM, Giles WH, Wheaton AG, Liu Y, Croft JB. Prescription practices for chronic obstructive pulmonary disease: findings from the national ambulatory medical care survey 1999-2010. *Copd*. 2014;11(3):247-255.
81. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005;17(4):123-132.

82. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):383-389.
83. Monégat M, Sermet C, Perronnin M, Rococo E. Polypharmacy: Definitions, Measurement and Stakes Involved. *Questions d'économie de la Santé*. 2014;204.
84. Preskorn SH, Silkey B, Shah R, et al. Complexity of medication use in the Veterans Affairs healthcare system: Part I: Outpatient use in relation to age and number of prescribers. *J Psychiatr Pract*. 2005;11(1):5-15.
85. Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(3):197-202.
86. Pappa E, Kontodimopoulos N, Papadopoulos AA, Tountas Y, Niakas D. Prescribed-drug utilization and polypharmacy in a general population in Greece: association with sociodemographic, health needs, health-services utilization, and lifestyle factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(2):185-192.
87. Rozenfeld S, Fonseca MJ, Acurcio FA. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;23(1):34-43.
88. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015;13:74.
89. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, Saunders CL, Simpson CR, Abel GA. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(5):575-581.
90. Klaukka T, Makela M, Sipila J, Martikainen J. Multiuse of medicines in Finland. *Med Care*. 1993;31(5):445-450.
91. Thomas HF, Sweetnam PM, Janchawee B, Luscombe DK. Polypharmacy among older men in South Wales. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55(5):411-415.
92. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in Prescription Drug Use Among Adults in the United States From 1999-2012. *Jama*. 2015;314(17):1818-1831.
93. Neves SJ, Marques AP, Leal MC, Diniz Ada S, Medeiros TS, Arruda IK. Epidemiology of medication use among the elderly in an urban area of Northeastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(4):759-767; discussion 768.
94. Aubert CE, Streit S, Da Costa BR, et al. Polypharmacy and specific comorbidities in university primary care settings. *European Journal of Internal Medicine*. 2016;35:35-42.
95. Cashion W, McClellan W, Howard G, et al. Geographic region and racial variations in polypharmacy in the United States. *Ann Epidemiol*. 2015;25(6):433-438.e431.
96. Hovstadius B, Astrand B, Petersson G. Assessment of regional variation in polypharmacy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(4):375-383.
97. Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol*. 2010;10:16.

98. Hovstadius B, Petersson G. The impact of increasing polypharmacy on prescribed drug expenditure-a register-based study in Sweden 2005-2009. *Health Policy*. 2013;109(2):166-174.
99. Blozik E, Rapold R, von Overbeck J, Reich O. Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication in the Adult, Community-Dwelling Population in Switzerland. *Drugs & Aging*. 2013;30(7):561-568.
100. Hovstadius B, Astrand B, Persson U, Petersson G. Acquisition cost of dispensed drugs in individuals with multiple medications--a register-based study in Sweden. *Health Policy*. 2011;101(2):153-161.
101. Park HY, Ryu HN, Shim MK, Sohn HS, Kwon JW. Prescribed drugs and polypharmacy in healthcare service users in South Korea: an analysis based on National Health Insurance Claims data. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;54(5):369-377.
102. Jyrkka J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging*. 2009;26(6):493-503.
103. Franchi C, Marcucci M, Mannucci PM, et al. Changes in clinical outcomes for community-dwelling older people exposed to incident chronic polypharmacy: a comparison between 2001 and 2009. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(2):204-211.
104. Franchi C, Cartabia M, Risso P, et al. Geographical differences in the prevalence of chronic polypharmacy in older people: eleven years of the EPIFARM-Elderly Project. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1477-1483.
105. Heuberger RA, Caudell K. Polypharmacy and nutritional status in older adults: a cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2011;28(4):315-323.
106. Husson N, Watfa G, Laurain MC, et al. Characteristics of polymedicated (≥ 4) elderly: a survey in a community-dwelling population aged 60 years and over. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(1):87-91.
107. Herr M, Robine JM, Pinot J, Arvieu JJ, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(6):637-646.
108. Gazibara T, Nurkovic S, Kistic-Tepavcevic D, et al. Pharmacotherapy and over-the-counter drug use among elderly in Belgrade, Serbia. *Geriatr Nurs*. 2013;34(6):486-490.
109. Kennerfalk A, Ruigomez A, Wallander MA, Wilhelmsen L, Johansson S. Geriatric drug therapy and healthcare utilization in the United kingdom. *Ann Pharmacother*. 2002;36(5):797-803.
110. Yang M, Lu J, Hao Q, Luo L, Dong B. Does residing in urban or rural areas affect the incidence of polypharmacy among older adults in western China? *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(2):328-333.
111. Aparasu RR, Mort JR, Brandt H. Polypharmacy trends in office visits by the elderly in the United States, 1990 and 2000. *Res Social Adm Pharm*. 2005;1(3):446-459.

112. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivela SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(8):809-817.
113. Reason B, Turner M, Moses McKeag A, Tipper B, Webster G. The impact of polypharmacy on the health of Canadian seniors. *Fam Pract.* 2012;29(4):427-432.
114. Silveira EA, Dalastra L, Pagotto V. Polypharmacy, chronic diseases and nutritional markers in community-dwelling older. *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17(4):818-829.
115. Carvalho MF, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, et al. Polypharmacy among the elderly in the city of Sao Paulo, Brazil - SABE Study. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(4):817-827.
116. Jyrkka J, Vartiainen L, Hartikainen S, Sulkava R, Enlund H. Increasing use of medicines in elderly persons: a five-year follow-up of the Kuopio 75+Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(2):151-158.
117. Jyrkka J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(5):514-522.
118. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(8):989-995.
119. Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The Influence of Educational Level on Polypharmacy and Inappropriate Drug Use: A Register-Based Study of More Than 600,000 Older People. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2009;57(1):62-69.
120. Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svardsudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother.* 2001;35(9):1004-1009.
121. Ramage-Morin PL. Medication use among senior Canadians. *Health Rep.* 2009;20(1):37-44.
122. Lu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *Cmaj.* 2015;187(4):E130-137.
123. Lu J, Yang M, Luo L, Hao Q, Dong B. Polypharmacy among nonagenarians/centenarians in rural China. *Intern Med J.* 2014;44(12a):1193-1199.
124. Fillit HM, Futterman R, Orland BI, et al. Polypharmacy management in Medicare managed care: changes in prescribing by primary care physicians resulting from a program promoting medication reviews. *Am J Manag Care.* 1999;5(5):587-594.
125. Nishtala PS, Salahudeen MS. Temporal Trends in Polypharmacy and Hyperpolypharmacy in Older New Zealanders over a 9-Year Period: 2005-2013. *Gerontology.* 2015;61(3):195-202.
126. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008656.

127. Nobili A, Franchi C, Pasina L, et al. Drug utilization and polypharmacy in an Italian elderly population: the EPIFARM-elderly project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(5):488-496.
128. Markovic-Pekovic V, Skrbic R. Long-term drug use and polypharmacy among the elderly population in the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(5):435-441.
129. Gomez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Louis ED, Benito-Leon J. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology.* 2015;61(4):301-309.
130. Freund J, Meiman J, Kraus C. Using electronic medical record data to characterize the level of medication use by age-groups in a network of primary care clinics. *J Prim Care Community Health.* 2013;4(4):286-293.
131. Grimmsmann T, Himmel W. Polypharmacy in primary care practices: an analysis using a large health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(12):1206-1213.
132. Sinnige J, Braspenning JC, Schellevis FG, et al. Inter-practice variation in polypharmacy prevalence amongst older patients in primary care. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2016;25(9):1033-1041.
133. Hubbard RE, Peel NM, Scott IA, et al. Polypharmacy among inpatients aged 70 years or older in Australia. *Med J Aust.* 2015;202(7):373-377.
134. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract.* 2007;24(1):14-19.
135. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy. *Drugs Aging.* 2010;27(12):1019-1028.
136. Banerjee A, Mbamalu D, Ebrahimi S, Khan AA, Chan TF. The prevalence of polypharmacy in elderly attenders to an emergency department - a problem with a need for an effective solution. *Int J Emerg Med.* 2011;4(1):22.
137. Yong TY, Lau SY, Li JY, Hakendorf P, Thompson CH. Medication prescription among elderly patients admitted through an acute assessment unit. *Geriatrics & Gerontology International.* 2012;12(1):93-101.
138. Wang R, Chen L, Fan L, et al. Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80+: A Five-Year Follow-Up Study. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142123.
139. Sganga F, Landi F, Ruggiero C, et al. Polypharmacy and health outcomes among older adults discharged from hospital: results from the CRIME study. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(2):141-146.
140. Rohrer JE, Garrison G, Oberhelman SA, Meunier MR. Epidemiology of polypharmacy among family medicine patients at hospital discharge. *J Prim Care Community Health.* 2013;4(2):101-105.
141. Kim HA, Shin JY, Kim MH, Park BJ. Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly. *PLoS One.* 2014;9(6):e98043.

142. Lam DP, Mak CF, Chan SM, Yao RW, Leung SS, You JH. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly Hong Kong Chinese patients. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(1):203-205.
143. Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(23-24):733-741.
144. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong BM. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract*. 2000;17(3):261-267.
145. Nobili A, Licata G, Salerno F, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(5):507-519.
146. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Incalzi RA. Polypharmacy in elderly patients at discharge from the acute care hospital. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(1):197-203.
147. Mizokami F, Koide Y, Noro T, Furuta K. Polypharmacy with common diseases in hospitalized elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(2):123-128.
148. Dorks M, Herget-Rosenthal S, Schmiemann G, Hoffmann F. Polypharmacy and Renal Failure in Nursing Home Residents: Results of the Inappropriate Medication in Patients with Renal Insufficiency in Nursing Homes (IMREN) Study. *Drugs Aging*. 2016;33(1):45-51.
149. Flaherty JH, Perry HM, 3rd, Lynchard GS, Morley JE. Polypharmacy and hospitalization among older home care patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(10):M554-559.
150. Strehblow C, Smeikal M, Fasching P. Polypharmacy and excessive polypharmacy in octogenarians and older acutely hospitalized patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126(7-8):195-200.
151. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, et al. Polypharmacy in elderly hospitalised patients in Slovakia. *Pharmacy World and Science*. 2008;30(3):235-242.
152. Jokanovic N, Tan EC, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(6):535.e531-512.
153. Nightingale G, Hajjar E, Guo K, et al. A pharmacist-led medication assessment used to determine a more precise estimation of the prevalence of complementary and alternative medication (CAM) use among ambulatory senior adults with cancer. *Journal of Geriatric Oncology*. 2015;6(5):411-417.
154. Turner JP, Shakib S, Singhal N, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22(7):1727-1734.
155. Prithviraj GK, Koroukian S, Margevicius S, Berger NA, Bagai R, Owusu C. Patient characteristics associated with polypharmacy and inappropriate prescribing of medications among older adults with cancer. *Journal of Geriatric Oncology*. 2012;3(3):228-237.

156. Noale M, Veronese N, Cavallo Perin P, et al. Polypharmacy in elderly patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetic treatment. *Acta Diabetol.* 2016;53(2):323-330.
157. Formiga F, Agusti A, Jose AS. Polypharmacy in elderly people with diabetes admitted to hospital. *Acta Diabetologica.* 2016;53(5):857-858.
158. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):2034-2047.
159. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International.* 2012;3(1):163.
160. Vlasschaert ME, Bejaimal SA, Hackam DG, et al. Validity of administrative database coding for kidney disease: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(1):29-43.
161. Grams ME, Plantinga LC, Hedgeman E, et al. Validation of CKD and related conditions in existing data sets: A systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(1):44-54.
162. Humphries KH, Rankin JM, Carere RG, Buller CE, Kiely FM, Spinelli JJ. Comorbidity data in outcomes research: are clinical data derived from administrative databases a reliable alternative to chart review? *J Clin Epidemiol.* 2000;53(4):343-349.
163. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(2):131-141.
164. So L, Evans D, Quan H. ICD-10 coding algorithms for defining comorbidities of acute myocardial infarction. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:161.
165. Ronksley PE, Tonelli M, Quan H, et al. Validating a case definition for chronic kidney disease using administrative data. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2012;27(5):1826-1831.
166. Fleet JL, Dixon SN, Shariff SZ, et al. Detecting chronic kidney disease in population-based administrative databases using an algorithm of hospital encounter and physician claim codes. *BMC Nephrol.* 2013;14:81.
167. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of internal medicine.* 1999;130(6):461-470.
168. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612.
169. Quan H, Parsons GA, Ghali WA. Validity of information on comorbidity derived from ICD-9-CCM administrative data. *Med Care.* 2002;40(8):675-685.
170. Quan H, Li B, Saunders LD, et al. Assessing validity of ICD-9-CM and ICD-10 administrative data in recording clinical conditions in a unique dually coded database. *Health Serv Res.* 2008;43(4):1424-1441.
171. Kim MY, Boo S, Yoo M, Lee J, Kang NR. Impact of chronic kidney disease among Korean adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Urol Nephrol.* 2017.

172. Société canadienne du cancer. Hyperplasie bénigne de la prostate. 2017; <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/prostate-cancer/benign-prostatic-hyperplasia/?region=qc>. Accessed 6 juin, 2017.
173. Nickel JC, Mendez-Probst CE, Whelan TF, Paterson RF, Razvi H. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J*. 2010;4(5):310-316.
174. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Rev Urol*. 2005;7 Suppl 9:S3-s14.
175. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132(3):474-479.
176. Jakobsen H, Torp-Pedersen S, Juul N. Ultrasonic evaluation of age-related human prostatic growth and development of benign prostatic hyperplasia. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1987;107:26-31.
177. Hinman F, Jr., Cox CE. Residual urine volume in normal male subjects. *J Urol*. 1967;97(4):641-645.
178. Gerstenberg TC, Andersen JT, Klarskov P, Ramirez D, Hald T. High flow infravesical obstruction in men: symptomatology, urodynamics and the results of surgery. *J Urol*. 1982;127(5):943-945.
179. Hald T. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey. *Prostate Suppl*. 1989;2:69-77.
180. Vuichoud C, Loughlin KR. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. *Can J Urol*. 2015;22 Suppl 1:1-6.
181. McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care*. 2006;12(5 Suppl):S122-128.
182. Lepor H. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia in the aging male population. *Rev Urol*. 2005;7 Suppl 4:S3-s12.
183. Wang W, Guo Y, Zhang D, Tian Y, Zhang X. The prevalence of benign prostatic hyperplasia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. *Sci Rep*. 2015;5:13546.
184. Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) - focus on the UK. *BJU Int*. 2015;115(4):508-519.
185. Garcia-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:11.
186. Verhamme KMC, Sturkenboom MCJM, Stricker BHC, Bosch R. Drug-induced urinary retention: Incidence, management and prevention. *Drug Safety*. 2008;31(5):373-388.
187. Armitage JN, Sibanda N, Cathcart PJ, Emberton M, van der Meulen JH. Mortality in men admitted to hospital with acute urinary retention: database analysis. *Bmj*. 2007;335(7631):1199-1202.

188. Martín-Merino E, García-Rodríguez LA, Massó-González EL, Roehrborn CG. Do oral antimuscarinic drugs carry an increased risk of acute urinary retention? *The Journal of urology*. 2009;182(4):1442-1448.
189. Stephenson A, Seitz D, Bell CM, et al. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2011;171(10):914-920.
190. Afonso AS, Verhamme KM, Stricker BH, Sturkenboom MC, Brusselle GG. Inhaled anticholinergic drugs and risk of acute urinary retention. *BJU Int*. 2011;107(8):1265-1272.
191. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax*. 2006;61(10):854-862.
192. Glavind K, Bjørk J. Incidence and treatment of urinary retention postpartum. *International Urogynecology Journal*. 2003;14(2):119-121.
193. Teo R, Punter J, Abrams K, Mayne C, Tincello D. Clinically overt postpartum urinary retention after vaginal delivery: a retrospective case-control study. *International Urogynecology Journal*. 2007;18(5):521-524.
194. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respiratory research*. 2011;12(1):156.
195. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J*. 2012;40(5):1106-1114.
196. Kesten S, Celli B, Decramer M, Leimer I, Tashkin D. Tiotropium HandiHaler in the treatment of COPD: a safety review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:397-409.
197. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11:44-47.
198. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *BioMed research international*. 2015;2015.
199. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2011;51(1):90-94.
200. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*. 1986;24(1):67-74.
201. Tan X, Patel I, Chang J. Review of the four item Morisky medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky medication Adherence Scale (MMAS-8). *Innov Pharm*. 2014;5(3):5.
202. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008;10(5):348-354.
203. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient education and counseling*. 1999;37(2):113-124.

204. Wagner GJ, Rabkin JG. Measuring medication adherence: are missed doses reported more accurately than perfect adherence? *AIDS care*. 2000;12(4):405-408.
205. Barfod T, Sørensen HT, Nielsen H, Rodkjær L, Obel N. 'Simply forgot' is the most frequently stated reason for missed doses of HAART irrespective of degree of adherence. *HIV medicine*. 2006;7(5):285-290.
206. Nguyen TMU, Caze AL, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology*. 2014;77(3):427-445.
207. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical therapeutics*. 1999;21(6):1074-1090.
208. Diaz E, Levine HB, Sullivan MC, et al. Use of the Medication Event Monitoring System to estimate medication compliance in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2001;26(4):325.
209. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(2):303-312.
210. Lee JY, Kusek JW, Greene PG, et al. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *American journal of hypertension*. 1996;9(8):719-725.
211. Breekveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, Lammers JWJ, Herings RMC. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respiratory Medicine*. 2007;101(7):1398-1405.
212. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, et al. Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respiratory Medicine*. 2011;105(3):435-441.
213. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian Respiratory Journal*. 2007;14:25-29.
214. Laforest L, Licaj I, Devouassoux G, Hartwig S, Marvalin S, Van Ganse E. Factors associated with early adherence to tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2013;10(1):11-18.
215. Ismaila A, Corriveau D, Vaillancourt J, et al. Impact of adherence to treatment with tiotropium and fluticasone propionate/salmeterol in chronic obstructive pulmonary diseases patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2014;30(7):1427-1436.
216. Penning-van Beest F, van Herk-Sukel M, Gale R, Lammers JW, Herings R. Three-year dispensing patterns with long-acting inhaled drugs in COPD: a database analysis. *Respir Med*. 2011;105(2):259-265.
217. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. *Rapport annuel de gestion 2015-2016*. 2016.
218. Tambllyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *Journal of clinical epidemiology*. 1995;48(8):999-1009.

219. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43(11):1130-1139.
220. Liu H, Golin CE, Miller LG, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Annals of internal medicine*. 2001;134(10):968-977.
221. Laforest L, Ritleng C, Desamericq G, Van Ganse E. Twelve-month persistence of COPD therapy after initiation in patients aged 50 and over: Results from an observational survey. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (PDS)*. 2009;18(S1):S257-S258.
222. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
223. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. John Wiley & Sons; 2006.

Annexe I

Tableau XI. Comorbidités du score de Charlson/Romano et leurs codes diagnostics de la CIM-9 et de la CIM-10

Comorbidités	CIM-9	CIM-10
Infarctus du myocarde	410, 412	I21, I22, I25.2
Insuffisance cardiaque	402, 402.01, 402.11, 402.91, 425, 428, 429.3	I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5, I42.6, I42.7, I42.8, I42.9, I43, I50, P29.0
Maladie vasculaire périphérique	440, 441, 442, 443, 447.1, 785.4	I70, I71, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9
Maladie cérébrovasculaire	362.34, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 437.0, 437.1, 437.9, 438, 781.4, 784.3, 997.0	G45, G46, H34.0, I60 à I69
Démence	290, 331, 331.0, 331.1, 331.2, 797	F00, F01, F02, F03, F05.1, G30, G31.1
Maladies des voies respiratoires inférieures (excluant la MPOC)	415.0, 416.8, 416.9, 493, 494	I27.8, I27.9, J40, J45, J46, J47, J60 à J67, J68.4, J70.1, J70.3
Maladie du tissu conjonctif	710, 714	M05, M06, M31.5, M32, M33, M34, M35.1, M35.3,

		M36.0
Maladie ulcéreuse	531, 532, 533, 534, 578	K25, K26, K27, K28
Diabète	250.0, 250.1, 250.2, 250.3	E10.0, E10.1, E10.6, E10.8 à E11.1, E11.6, E11.8 à E12.1, E12.6, E12.8 à E13.1, E13.6, E13.8 à E14.1, E14.6, E14.8, E14.9
Diabète avec dommage aux organes	250.4, 250.5, 250.6, 250.7, 250.8, 250.9	E10.2 à E10.5, E10.7, E11.2 à E11.5, E11.7, E12.2 à E12.5, E12.7, E13.2 à E13.5, E13.7, E14.2 à E14.5, E14.7
Hémiplégie	342, 344	G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81, G82, G83.0 à G83.4, G83.9
Insuffisance rénale modérée ou sévère	403, 404, 584, 585, 586, 788.5, 996.7, v42.0, v45.1, v56	I12.0, I13.1, N25.0, N03.2 à N03.7, N05.2 à N05.7, N18, N19, Z49.0, Z49.1, Z49.2, Z94.0, Z99.2
Maladie hépatique légère	571.2, 571.5, 571.6, 571.8, 571.9	B18, K70.0, K70.1, K70.2, K70.3, K70.9, K71.3, K71.4, K71.5, K71.7, K73, K74, K76.0, K76.2, K76.3, K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4
Maladie hépatique modérée	456.0, 456.1, 456.2, 572,	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2,

ou sévère	572.2, 572.3, 572.4	K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7
Syndrome de l'immunodéficience acquise	042, 043, 044	B20, B21, B22, B24
Tumeur	140 à 171, 174 à 195, 273.0, 273.3, 200 à 208, v10.46	C00 à C26, C30 à C34, C37 à C41, C43 à C88, C45 à C58, C60 à C76, C81 à C85, C90 à C97
Tumeur solide métastatique	196, 197, 198, 199	C77, C78, C79, C80